

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



FACULTAD DE MEDICINA

Impacto del tratamiento del VHC sobre la  
infección VIH y morbimortalidad no hepática en  
pacientes infectados por VIH y VHC.

TESIS DOCTORAL

Elena Rodríguez Castellano

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



FACULTAD DE MEDICINA

Impacto del tratamiento del VHC sobre la infección VIH y  
morbimortalidad no hepática en pacientes infectados por VIH y VHC

TESIS DOCTORAL

Elena Rodríguez Castellano

DIRECTORES DE TESIS

**Dr. Juan Julián González García**

Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz

**Dr. Juan Berenguer Berenguer**

Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades infecciosas/VIH del Hospital General Universitario

Gregorio Marañón

**Dr. Francisco Arnalich Fernández**

Catedrático del departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz



*A Jule*

*A los que no se pudieron curar*

## AGRADECIMIENTOS

Este proyecto no hubiera sido posible sin la ayuda de Juan González, mi director de tesis, cuya dedicación y apoyo a este trabajo han sido fundamentales para su elaboración. A quien admiro como persona y como profesional.

Al Dr. Berenguer y al Dr. Arnalich codirectores de esta tesis por su inestimable colaboración.

A los médicos internistas del Hospital La Paz (los que siguen ahí y los que se fueron) que me acompañaron día a día en mi trabajo allí, en especial Ángel Robles, que me transmitió cada día su entusiasmo por los pacientes.

A todos los que han apoyado este proyecto, en especial a los que me han animado pese a la distancia.

Al Grupo Español para el estudio del SIDA (GESIDA) de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y a la Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España (FIPSE). Este estudio ha sido realizado gracias a las becas FIPSE y registrado como el estudio GESIDA 5707.

A los coordinadores de los centros participantes, estadísticos y otros participantes, sin los cuales este trabajo no habría sido posible.

Y en especial a todos los pacientes que participaron de forma altruista en este estudio, en especial a los que no se curaron, y que hoy no están aquí para poder hacerlo.

## **ÍNDICE GENERAL**

# **FIGURAS Y TABLAS**

## **INTRODUCCIÓN**

### **1.- Coinfección VHC-VIH**

*1.1.- El Virus de la hepatitis C*

**1.1.1.- Características biológicas**

**1.1.2.- Similitudes y diferencias con el VIH**

**1.1.3.- Mecanismos de transmisión**

*1.2.- Prevalencia*

*1.3.- Influencia del VIH en la historia natural del VHC*

*1.4.- Influencia de la infección VHC sobre la infección por el VIH y su manejo*

### **2.- Métodos diagnósticos de la infección por VHC**

*2.1.- Diagnóstico serológico.*

*2.2.- Genotipado*

### **3. Evaluación del daño hepático**

*3.1.- Biopsia hepática*

*3.2.- Métodos analíticos de evaluación del daño hepático.*

**3.2.1.- APRI**

**3.2.2.- Fibrotest**

*3.3.- Algoritmo diagnóstico basado en marcadores analíticos y biopsia hepática.*

*3.4.- Elastografía y correlación con la biopsia hepática.*

### **4.- Tratamiento de la hepatitis C crónica en el paciente coinfectado por el VIH.**

*4.1.- Predictores de respuesta al tratamiento*

**4.1.1.- Genotipo**



**4.1.2.- Carga viral basal**

**4.1.3.- Respuesta viral al tratamiento**

4.1.3.1.- Carga viral en semana 4

4.1.3.2.- Carga viral en semana 12.

**4.1.4.- Factores genéticos**

**4.1.5.- Resistencia a la insulina**

**4.1.6.- Inmunosupresión**

**4.1.7.- Otros factores.**

*4.2.- Candidatos para tratamiento del VHC y contraindicaciones*

*4.3.- Tratamientos disponibles y su aplicación en pacientes  
coinfectados VIH y VHC*

**4.3.1.- Terapia clásica. Interferón pegilado y ribavirina**

**4.3.2.- Terapia triple con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de  
proteasa del VHC.**

**4.3.3.- Nuevos tratamientos para la hepatitis C.**

*4.4.- Estrategia de tratamiento en el paciente coinfectado por el VIH.*

*4.5.- Impacto de la respuesta viral sostenida al tratamiento de la  
infección por VHC*

## **JUSTIFICACIÓN**

## **HIPÓTESIS**

## **OBJETIVOS**

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

**1.- Diseño y selección de los pacientes.**

## **2.- Ética y legislación**

## **3.- Muestra y cálculo del tamaño muestral.**

## **4.- Recogida de datos**

### *4.1.- Variables registradas*

#### **4.1.1.- Información antes del tratamiento**

##### 4.1.1.1.- Variables sociodemográficas

##### 4.1.1.2.- Variables clínicas

##### 4.1.1.3.- Variables relacionadas con la hepatopatía por VHC

#### **4.1.2.- Información durante el tratamiento:**

##### 4.1.2.1.- Datos basales

##### 4.1.2.2.- Visita semana 12 de tratamiento

### *4.2.- Evaluación de la respuesta al tratamiento con Interferón y Ribavirina.*

### *4.3.- Seguimiento*

## **5.- Endpoints.**

### *5.1.- Complicaciones relacionadas con hepatopatía que incluyeron:*

#### **5.1.1- Ascitis.**

#### **5.1.2.- Encefalopatía hepática.**

#### **5.1.3.- Sangrado por varices.**

#### **5.1.4.- Carcinoma hepatocelular.**

#### **5.1.5.- Transplante hepático.**

### *5.2.- Progresión VIH, definida por la aparición de alguna nueva condición definitoria de SIDA.*

### *5.3.- Eventos clínicos no asociados a hepatopatía o a infección por VIH.*

#### **5.3.1.- Cardiovasculares.**

#### **5.3.2.- Renales.**

#### **5.3.3.- Óseos**

#### **5.3.4.- Metabólicos.**

#### **5.3.5.- Tumores no SIDA**

**5.3.6.- Infecciones no VIH; sepsis con hospitalización...**

**5.4.- Mortalidad: (certificados de defunción).**

**5.4.1.- Muerte relacionada con hepatopatía.**

**5.4.2.- Muertes relacionadas con la infección VIH.**

**5.4.3.- Muertes no relacionadas ni con hepatopatía ni con SIDA.**

## **6.- Análisis estadístico.**

## **RESULTADOS.**

### **1.- Características basales.**

*1.1.- Características geográficas.*

*1.2.- Características demográficas:*

*1.3.- Factores de riesgo asociados a la transmisión del VIH.*

*1.4.- Situación inmunológica.*

*1.5.- Situación virológica*

*1.6.- Características de la infección VHC.*

*1.7.- Tratamiento de VHC recibido.*

*1.8.- Tratamiento antiretroviral al inicio del tratamiento del VHC.*

### **2.- Eventos**

*2.1.- Descompensación hepática*

*2.2.- Progresión a SIDA*

*2.3.- Eventos clínicos no asociados a hepatopatía ni VIH.*

*2.4.- Mortalidad:*

### **3.- Curvas de Kaplan-Meier:**

*3.1.- Muerte*

**3.1.1.- Muerte por cualquier causa**

**3.1.2.- Muerte no hepática**

**3.1.3.- Muerte por causa no hepática ni causa SIDA.**

*3.2.- Evolución de la infección VIH*

**3.2.1.- Nuevo Evento B**

**3.2.2.- Nuevos eventos C**

**3.2.3.- Nuevo Evento B o C**

**3.2.4.- Eventos C más muerte por SIDA**

**3.2.5.- Evento C más muerte no relacionada con la enfermedad  
hepática.**

**3.3.- *Evolución de los eventos clínicos no asociados a hepatopatía ni a  
VIH.***

**3.3.1.- Cardiovasculares**

**3.3.2.- Renales**

**3.3.3. Óseos**

**3.3.4. Metabólicos**

**3.3.5 Tumores no asociados a VIH**

**3.3.6. *Infecciones no asociadas a VIH***

#### **4.- Regresión de COX**

**4.1.- Regresión de COX univariante para Respuesta Viral Sostenida.**

**4.2.- Regresión de COX multivariante:**

**5.- *Estatus inmunoviroológico de los pacientes basalmente, al  
final del tratamiento del VHC y durante el seguimiento  
posterior.***

**DISCUSIÓN.**

**CONCLUSIONES.**

**REFERENCIAS.**

**ANEXOS**

## **FIGURAS Y TABLAS**

**Figura 1:** Distribución mundial de los genotipos del VHC (Fuente OMS 2009).

**Figura 2:** Mecanismos de transmisión del VHC (Fuente CDC).

**Figura 3:** Disminución de la prevalencia de UDVP y coinfección VIH / VHC en la Cohorte española de SIDA (CoRIS y CoRIS-MD).

**Figura 4:** Algoritmo de detección de fibrosis [76].

**Figura 5:** Dianas terapéuticas en el ciclo biológico del VHC [137]□.

**Figura 6:** Recomendaciones actuales de tratamiento de la infección por el VHC (adaptado de [138]□).

**Figura 7:** Distribución de las Unidades participantes en el estudio por provincias.

**Figura 8:** Diagrama de flujo de los pacientes.

**Figura 9:** Diagrama de flujo de los pacientes.

**Figura 10:** Incidencia de muertes por cualquier causa.

**Figura 11:** Incidencia de muertes por causa no hepática.

**Figura 12:** Incidencia de muertes por causa no hepática y no SIDA.

**Figura 13:** Incidencia de nuevos eventos de categoría B del CDC.

**Figura 14:** Incidencia de nuevos eventos de categoría C del CDC.

**Figura 15:** Incidencia de eventos de categoría B o C del CDC.

**Figura 16:** Incidencia de nuevos eventos de categoría C y muerte SIDA.

**Figura 17:** Incidencia de eventos de categoría C del CDC o de muerte de causa no hepática.

**Figura 18:** Incidencia acumulada de eventos cardiovasculares.

**Figura 19:** Incidencia acumulada de eventos renales.

**Figura 20:** Incidencia acumulada de eventos óseos.

**Figura 21:** Incidencia acumulada de eventos metabólicos.

**Figura 22:** Incidencia acumulada de tumores no SIDA.

**Figura 23:** Incidencia acumulada de infecciones no asociadas a VIH

**Figura 24:** Evolución del porcentaje de pacientes con cifras de linfocitos CD4+ en sangre periférica < 200 cels/mL y del porcentaje de pacientes con CV < 50 copias/mL.

**Tabla 1:** Correlación entre la elastometría de transición y la fibrosis hepática [59]□

**Tabla 2:** Frecuencia y tasa de eventos durante el seguimiento de 711 pacientes coinfectados (VIH y VHC) estratificada según la respuesta a IFN y RBV.

**Tabla 3:** Distribución de los pacientes según los centros participantes.

**Tabla 4:** Datos de los pacientes retratados.

**Tabla 5:** Características basales de los dos grupos de pacientes.

**Tabla 6:** Factores de riesgo asociados a la transmisión del VIH

**Tabla 7:** Situación inmunológica de los pacientes.

**Tabla 8:** Características de la infección VHC.

**Tabla 9:** Distribución del tratamiento recibido frente a la infección por el VHC.

**Tabla 10:** Datos del tratamiento antirretroviral al inicio del tratamiento de la infección por el VHC.

**Tabla 11:** Análisis univariante para la identificación de variables predictivas de RVS.

**Tabla 12:** Análisis de regresión logística multivariante para la identificación de variables

predictivas de RVS.

**Tabla 13:** Eventos hepáticos en las diferentes cohortes.

**Tabla 14:** Evolución a SIDA.

**Tabla 15:** Eventos clínicos no asociados a hepatopatía ni a la infección por el VIH.

**Tabla 16:** Frecuencia y tasa de eventos clínicos no asociados a hepatopatía ni a la infección por el VIH.

**Tabla 17:** Causas de muerte.

**Tabla 18:** Muertes de causa SIDA.

**Tabla 19:** Causas de muerte no relacionadas ni con hepatopatía ni con SIDA.

**Tabla 20:** Regresión de COX univariante para RVS: Variable independiente no RVS.

**Tabla 21:** Hazard Ratio crudas y ajustadas de los eventos no relacionados con hepatopatía durante el seguimiento para pacientes no respondedores en comparación con respondedores (análisis de regresión de Cox).

**Tabla 22:** Análisis univariante con RVS como variable independiente sin ajustar.

**Tabla 23:** Análisis multivariante comparando la importancia relativa de la RVS y del grado de fibrosis para cada evento clínico.

**Tabla 24:** Análisis multivariante con la RVS como variable independiente ajustada por edad, sexo, eventos SIDA, categoría de transmisión de VIH (UDVP vs no UDVP), nadir de linfocitos CD4+, fibrosis avanzada ( $FIB4 \geq 3,25$ ), genotipo 3, carga viral de VIH basal indetectable y tratamiento antirretroviral.





## **INTRODUCCIÓN.**

## **1.- Coinfección VHC-VIH.**

Desde el control de la mortalidad relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tras la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996, la enfermedad hepática se ha convertido en una de las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes infectados por el VIH y por el virus de la hepatitis C (VHC) en los países desarrollados y es objeto de prioridad en la asistencia a estos pacientes [1]□.

### *1.1.- El Virus de la Hepatitis C (VHC).*

#### **1.1.1.- Características biológicas.**

En 1989, se secuenció el VHC mediante clonaje molecular [2]. Su genoma es una molécula de ARN de cadena simple con 9800 nucleótidos de longitud, rodeada de una nucleocápside (core) y de dos proteínas de envoltura (E1 y E2) [3]. La cadena de ARN codifica múltiples proteínas estructurales y no estructurales [4]□ y a diferencia del VIH no necesita integrarse dentro del genoma celular para poder replicarse. Esto hace que la erradicación espontánea o mediante tratamiento de la infección por el VHC sea posible, contrariamente a lo que ocurre hoy en día con el VIH.

La replicación genómica del VHC es muy errática por lo que la heterogeneidad viral es muy grande. La consecuencia evolutiva a largo plazo de la gran acumulación y fijación de

mutaciones es la generación de grupos genéticamente diferenciados o genotipos [5]□. Existen hasta 6 genotipos mayores del VHC [6], con homología del 60-70% entre ellos. Estos se distribuyen de forma diferente en función del área geográfica, la población estudiada y la edad media. Dentro de los genotipos, existen diferentes subtipos (a,b,c...).

Los genotipos 1, 2 y 3 tienen una distribución mundial, siendo el subtipo 1b el más prevalente en la mayoría de los países de Asia y Europa [7][8]. El genotipo 4 es el más frecuente en África, especialmente en Egipto. Los genotipos 5 y 6 se encuentran preferentemente en determinadas áreas de África(principalmente el sur) [9]□ y Asia [10]□ respectivamente (Figura 1).

El genotipo del VHC se asocia con la probabilidad de respuesta al tratamiento. Los tratamientos de la infección por VHC basados en interferón y ribavirina son más eficaces en pacientes con genotipo 2 o 3 [11], mientras que los tratamientos con los nuevos antivirales de acción directa frente al VHC presentan mayor eficacia en pacientes con genotipo 1, especialmente con subtipo 1b [11]□.

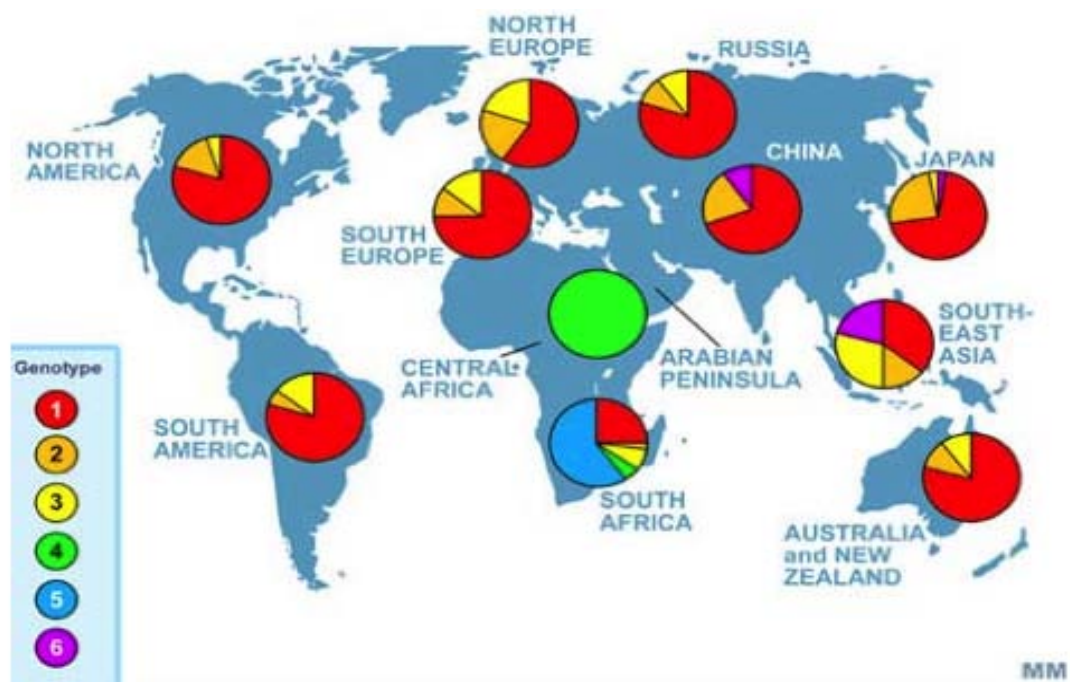


Figura 1: Distribución mundial de los genotipos del VHC (Fuente OMS 2009).

### 1.1.2.- Similitudes y diferencias con el VIH

Ambos virus, el VHC y el VIH, son virus ARN, con distribución universal, vías de transmisión comunes y una larga fase subclínica. Ambos poseen una rápida cinética de replicación viral con una elevada producción diaria de viriones y una elevada viremia, lo que les garantiza la transmisibilidad. Comparten una alta diversidad genética, mecanismo que ambos utilizan para sobrevivir a la presión inmunológica y para desarrollar resistencia a los antivirales [12–14].

En cuanto a las diferencias, desde el punto de vista genómico, el ARN del VHC es

monocatenario mientras que el del VIH es de doble cadena. Por otra parte, el tropismo celular de ambos virus es diferentes, siendo las células diana preferentes del VIH los linfocitos y otras células del sistema inmune y las del VHC, predominantemente los hepatocitos [15,16]□.

La infección por VHC se puede erradicar de forma espontánea o con tratamiento mientras que la infección por el VIH en la actualidad no. Esto es probablemente debido a la diferencia en los ciclos de replicación de los flavivirus respecto a los retrovirus. Así, el genoma del VHC no necesita integrarse en el genoma del hepatocito para replicarse realizando todas sus etapas en el citoplasma celular, lo que facilita su erradicación al no existir reservorio viral. De esta forma si se eliminan todas las células en las que está replicando el VHC se puede erradicar la infección. Por el contrario, el ARN del VIH se transcribe a ADN a través de la transcriptasa inversa y posteriormente se integra en el genoma de la célula infectada constituyendo un provirus integrado. Esta integración motiva la irreversibilidad, a día de hoy, de la infección por el VIH.

### **1.1.3.- Mecanismos de transmisión (Figura 2).**

Antes de que se conociese la existencia del VHC se sabía que existía un virus de la hepatitis “no A no B” que se transmitía principalmente en las transfusiones sanguíneas, afectando mayoritariamente a pacientes con hemofilia y pacientes en diálisis. Una vez que se describió la virología del VHC fue posible estudiar otras posibles formas de

transmisión. Sin embargo, aún existen dudas sobre la importancia de cada una de estas vías.

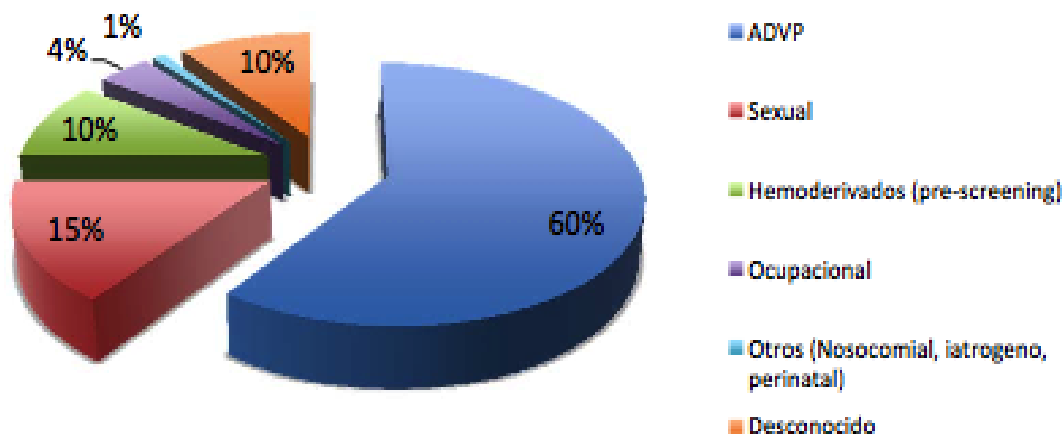


Figura 2: Mecanismos de transmisión del VHC (Fuente CDC).

La vía de transmisión parenteral la constituían principalmente las transfusiones siendo los factores implicados principalmente el número de transfusiones recibidas y de sesiones de hemodiálisis, en el caso de los pacientes con insuficiencia renal terminal. Hoy en día, las transfusiones han dejado de ser un factor de riesgo y se detecta algún caso que podría estar relacionado con las máquinas de diálisis utilizadas o bien con transmisión nosocomial cuyo mecanismo exacto no se conoce todavía [17]□.

La transmisión del VHC a través de la exposición percutánea a sangre contaminada (15-30/1000 pinchazos accidentales) es 10 veces más frecuente que la del VIH (3/1000 pinchazos accidentales) [18]□.

En el personal sanitario, el riesgo de infección por el VHC tras un pinchazo accidental con material contaminado se considera globalmente de 1% [17]□.

Los adictos a drogas por vía parenteral son un grupo de alto riesgo de infección VHC habiéndose encontrado prevalencias de hasta 90%, y constituyendo la primera causa de infección en adultos jóvenes. La infección se adquiere habitualmente al compartir jeringuillas y en los 6 primeros meses de adicción [17]□. En Estados Unidos y Europa occidental, esta vía de transmisión también está disminuyendo debido a las campañas de salud pública contra el uso de jeringuillas compartidas. Por el contrario, en países de Europa del Este y en Rusia, esta vía de transmisión está en aumento, debido al auge de la drogadicción.

Sólo la mitad de los pacientes con infección crónica por VHC y dos tercios de los pacientes con hepatitis agudas C, reconocen antecedentes de posible adquisición parenteral (transfusión, adicción a drogas parenterales, etc...) [19]□. Ésta es la razón por la que otras vías de transmisión del VHC han sido investigadas y podrían deberse a transmisión intrafamiliar, sexual o vertical.

La ausencia de transmisión sexual del virus de la Hepatitis C, está hoy en día en entredicho. Por un lado, en el Reino Unido, en un estudio con 309 parejas sin antecedentes de drogadicción por vía parenteral, se demuestra que la prevalencia de VHC es de 7% en hombres y 4% en mujeres, siendo factores de riesgo la presencia de VIH, de enfermedades de transmisión sexual y el haber tenido más de 24 parejas. Los autores concluyen de estos resultados que la transmisión sexual del VHC contribuye en gran medida a la alta prevalencia del VHC en el entorno urbano [20]□.



En el caso de parejas heterosexuales de pacientes hemofílicos coinfectados por ambos virus la prevalencia de infección por el VIH fue del 13%, mientras que la del VHC sólo alcanzó el 3% [21]□.

Por el contrario, en un estudio español realizado en 171 pacientes no infectados por VIH ni VHC, con relaciones heterosexuales estables con pacientes coinfectados se demostró una única seroconversión VIH (1.7 por cada 10000 relaciones sexuales sin protección; 95% IC 0-9.5) y ninguna seroconversión VHC (95% IC: 0-6.3 por cada 10000 relaciones desprotegidas)[22]□.

De la misma forma, no se encontró ninguna transmisión de VHC en las parejas estables de 60 mujeres infectadas con el VHC por inmunoglobulina anti D en Irlanda tras un seguimiento equivalente a 862 años [23]□.

En cambio en un estudio de análisis filogenéticos del VHC publicado recientemente, los autores demuestran que en 5 de las 9 parejas estables sin otros factores de riesgo para infección por el VHC, la cepa de VHC era la misma en los dos miembros de la pareja sugiriendo la transmisión dentro de la pareja [24]□.

Si existe un escenario en el que la transmisión sexual de la infección por VHC es evidente es en el contexto de la coinfección VHC y VIH, y más específicamente entre varones homosexuales. En este colectivo se han descrito varios brotes de infección aguda con transmisión bien documentada mediante estudios filogenéticos entre individuos que han mantenido relaciones sexuales como principal factor de riesgo. [25,26]□.

En cuanto a la transmisión intrafamiliar no sexual, se han realizado múltiples estudios con resultados muy dispares, demostrándose en algunos de ellos prevalencias más elevadas que en la población general. Un metaanálisis publicado en 2009 recoge 25 estudios hechos en Italia acerca de la transmisión intrafamiliar del VHC. La prevalencia global fue de 9% [27]□.

El VHC puede transmitirse por vía vertical de la madre al hijo. Los estudios de transmisión vertical del VHC realizados en los años 90 mostraron resultados muy discordantes. Parece que la tasa total de transmisión vertical es de alrededor de 2,7%, siendo más elevada en la coinfección por el VIH (5,4%) o cuanto más elevada es la viremia del VHC [28]□. Si la carga viral es superior a un millón de copias por mililitro la transmisión se produce en un 36% de los casos [29]□. Además el tiempo de aclaramiento de los anticuerpos en los niños no infectados es significativamente mayor si la madre tiene viremias de VHC detectables [28]□.

No ha podido establecerse claramente si la transmisión vertical ocurre preferentemente intraútero o durante el parto. A su vez la lactancia materna no parece jugar un papel importante en la transmisión vertical del VHC (a diferencia del VIH), ya que la presencia de RNA-VHC en la leche materna no se ha correlacionado con transmisión de madre a hijo [17]□.

En resumen, la transmisión de la infección por VHC es preferentemente parenteral aunque puede transmitirse de forma menos eficiente vía sexual y vertical. Por el contrario,

la infección por el VIH es preferentemente sexual, pero puede transmitirse con relativa eficiencia por vía parenteral y vertical. Ello justifica que la coinfección VIH y VHC sea mucho más frecuente cuando la exposición a ambos virus es parenteral y menos frecuente en las personas que adquirieron el VIH mediante las relaciones sexuales [30]□. Aún así, es posible que en las vías de transmisión comunes de menor prevalencia (sexual y vertical) exista una facilitación de ambas infecciones cuando preexiste una de ellas. Por ej. la transmisión vertical de la infección VIH sin tratamiento se produce entre el 20-30% de los niños nacidos de las madres infectadas sin tratamiento antirretroviral. Esta cifra se incrementa si la madre está coinfectada con el VHC [31]□. Ya hemos comentado anteriormente el mayor riesgo de transmisión sexual del VHC en parejas coinfectadas por VIH y VHC, especialmente evidente entre varones homosexuales [25,26,32]□.

## *1.2.- Prevalencia*

La OMS estimaba en 2013 que aproximadamente viven en el mundo 35 millones de personas infectadas por el VIH [33]□. En paralelo, en 2014, las estimaciones eran de 150 millones de personas infectados por VHC en el mundo [34]□. La coinfección VIH y VHC es frecuente, pero la prevalencia es muy variable en distintas regiones del mundo. En Europa, de los 2,3 millones de pacientes infectados por VIH un 25% están coinfectados por VHC [35,36]□. La prevalencia de coinfección por VHC en pacientes infectados por VIH es mayor al sur y al este de Europa.

De los pacientes VIH positivos, destaca que la coinfección por VHC se distribuye entre los diferentes grupos de riesgo de forma irregular. Así en los pacientes con hemofilia, hasta el 60-90% están coinfectados y en los UDVP, el 50-70% [37,38]□.

En España un estudio multicéntrico, realizado en 2002, muestra una prevalencia de coinfección por el VHC (PCR de VHC positiva) en pacientes infectados por el VIH en torno al 55% y una prevalencia de anticuerpos frente al VHC (exposición a la infección por el VHC) que se eleva hasta el 97% en el caso de los pacientes infectados por el VIH que adquirieron la infección por vía parenteral [39]□.

La prevalencia actual de la infección por el VHC en los pacientes infectados por el VIH en España debería de ser inferior, ya que como demuestra un estudio reciente de la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS) la prevalencia de coinfección por el VHC en los pacientes infectados por el VIH atendidos por primera vez en los hospitales españoles ha descendido desde el 73,8% en 1997 al 19,8% en 2006 [40]□, disminuyendo de forma paralela al consumo de drogas por vía parenteral (Fig 3).

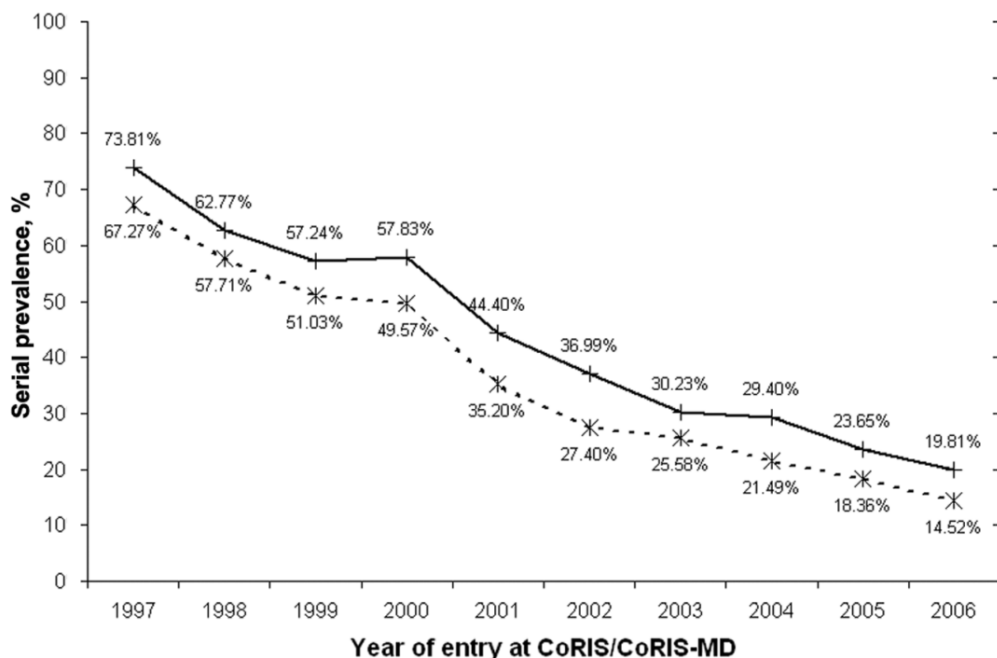


Figura 3: Disminución paralela de la prevalencia de UDVP y coinfección VIH / VHC en la Cohorte española de SIDA (CoRIS y CoRIS-MD). Línea de puntos: prevalencia de UDVP, línea continua: prevalencia de la coinfección VIH / VHC.

Otros datos de regiones concretas de España, confirman esta tendencia al descenso [41]□.

Por otro lado, un número considerable de pacientes coinfectados en España han sido tratados de la hepatitis C con un aclaramiento de la infección por VHC en al menos el 31% de ellos [42]□. Como luego comentaremos, esta respuesta tiene un significativo impacto sobre la morbilidad de causa hepática en pacientes coinfectados por VHC y VIH [42]□.□

En relación con estos factores recientemente se ha estimado que la prevalencia actual de coinfección activa por VHC en pacientes infectados por VIH en España ha disminuido hasta un 31-34% [43]□□.

### *1.3.- Influencia del VIH en la historia natural del VHC*

La progresión de la hepatopatía en los pacientes coinfectados es más rápida siendo la progresión a cirrosis en los pacientes coinfectados del 15-25% en 10-15 años [1]□.

Otros estudios han demostrado la aparición más temprana de hepatocarcinoma en los pacientes coinfectados por VIH y VHC que en los pacientes mono infectados con el VHC [44]□ o que la fibrosis medida por el METAVIR en la población coinfectada era más severa que en los mono infectados, sin que existiese relación con el TARGA [45] □.

En los pacientes mono infectados por el VHC, entre el 15-20% desarrollarán cirrosis tras 20 años de evolución y de ellos un 5-10% un hepatocarcinoma tras 30 años. Se ha

estimado que el riesgo de desarrollar cirrosis o hepatopatía descompensada en los coinfectados es casi tres veces superior frente a los mono infectados por VHC [45–47]□.

Benhamou et al. describieron un mayor porcentaje de fibrosis, de cirrosis y de progresión entre los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con respecto a los mono infectados. Los índices de actividad necroinflamatoria en biopsias hepáticas de coinfectados fueron mayores y se estimó que el tiempo medio de evolución a cirrosis hepática desde el inicio de la infección por el VHC en estos pacientes es de 26 años (rango 22-34 años), mientras que en mono infectados es de 38 años (rango 32-47 años) [48]□.

No se conoce bien el mecanismo subyacente para justificar esta progresión acelerada, pero se cree que está relacionada con la inmunosupresión que presentan los pacientes coinfectados [45,49,50]□. La tasa de progresión a fibrosis es mayor entre los pacientes con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 células por microlitro, en los que adquirieron la infección por el VHC a partir de los 25 años y los que consumen más de 50 gramos de alcohol al día [48]□, mismos factores de riesgo que en mono infectados por el VHC.

La prevalencia de cirrosis en España en pacientes coinfectados por VIH y VHC se ha estimado en torno al 10-12% [39]□. Estudios más recientes indican que esta prevalencia se mantiene en el tiempo (12%) [43]□. Aunque si se consideran sólo los pacientes coinfectados con infección activa (excluidos aclaramientos espontáneos y pacientes tratados con éxito de la infección) la prevalencia estimada de cirrosis sería próxima al 20-30% según la población estudiada [51]□.

Por tanto no es de extrañar que la hepatopatía por el VHC se haya convertido en una de las principales causas de muerte y hospitalización en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC, especialmente desde la introducción del TARGA [52–54]□.

En pacientes coinfectados, la terapia antirretroviral no parece inducir cambios significativos en la carga viral de VHC durante los 6 primeros meses de tratamiento [55]□. Otros estudios en cambio sí que demuestran una caída de la carga viral del VHC en los primeros 12 meses de tratamiento con antirretrovirales en pacientes coinfectados que tienen una reconstitución inmune aceptable [56]□.

Existe evidencia de que la reconstitución inmunológica conseguida con el TARGA puede frenar la progresión de la hepatitis C en los pacientes con inmunodeficiencia por el VIH. En una cohorte de 182 individuos coinfectados, el uso de inhibidores de la proteasa se asoció a una menor tasa de progresión de la fibrosis [57]□. Además, existen datos de que los pacientes coinfectados en TARGA tienen menor mortalidad de causa hepática que los pacientes que reciben un tratamiento antirretroviral subóptimo o que no reciben tratamiento antirretroviral [58]□.

En resumen, existe evidencia básica, epidemiológica y clínica que indican una aceleración de la historia natural de la infección por VHC en pacientes con infección VIH activa y justifican que el tratamiento antirretroviral sea hoy en día una indicación en los pacientes coinfectados independientemente de su situación inmunológica [59]□.

Sin embargo, es importante destacar que la erradicación del VHC en pacientes

coinfectados es la principal intervención para reducir de manera significativa la incidencia de descompensación hepáticas y de muerte por hepatopatía en coinfectados como ya ha demostrado nuestro grupo [42]□.

#### *1.4.- Influencia de la infección VHC sobre la infección por el VIH y su manejo.*

La influencia del VHC en la progresión de la infección por el VIH es algo más controvertida. Hay estudios en los que la presencia de VHC se asocia de manera independiente a una mayor progresión a SIDA y muerte, siendo el riesgo de progresión atribuible principalmente a una peor recuperación de la cifra de linfocitos CD4+ después de 1 año de TARGA en los pacientes coinfectados frente a los no coinfectados por VHC [60]□.

La cohorte EuroSIDA en cambio, no encuentra diferencias entre los coinfectados y los mono infectados por el VIH en tratamiento con TARGA en cuanto a disminución de carga viral o al tiempo requerido para aumentar la cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica un 50% [61]□.

Se ha observado que en todas las cohortes descritas, el TARGA se inicia más tardíamente con cifras de linfocitos CD4+ en sangre periférica más bajas y con estadios más avanzados de la infección por VIH en los pacientes coinfectados, siendo probablemente esto lo que condicione un peor pronóstico en estos pacientes [1]□.

Es importante tener en cuenta que el tratamiento antirretroviral puede producir



hipertransaminasemia aumentar la fibrosis hepática, ser incompatible con el tratamiento de la hepatitis C (en caso de que lo haya) o estar contraindicado en insuficiencia hepática, lo que daría lugar a un menor beneficio del TAR en pacientes coinfectados por el VIH y VHC [62–64]□.

En cualquier caso, parece claro hoy en día, que no se debe de retrasar el comienzo del tratamiento antirretroviral por el hecho de que el paciente esté coinfectado con el VHC, dado que los beneficios superan ampliamente a los riesgos [59]□□. En todo caso, de acuerdo con las guías, la coinfección por VHC ha sido un criterio para anticipar el inicio del TAR en pacientes infectados por VIH.

Una perspectiva que hasta nuestro estudio no se ha tenido en cuenta para mostrar la influencia de la infección por VHC sobre la historia natural es si los pacientes coinfectados por el VIH y VHC que erradican la infección por VHC tienen una evolución más favorable de la infección por el VIH que los que permanecen activamente infectados por VHC.

## **2.- Métodos diagnósticos de la infección por VHC.**

### *2.1.- Diagnóstico serológico.*

La presencia del VHC se puede confirmar serológicamente por la detección de anticuerpos contra el virus mediante el test de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) y RIBA (recombinant immunoblot assay). La tercera generación de estas pruebas es más sensible y específica que la primera y segunda generaciones [65]□.

La pérdida de anticuerpos frente al VHC se observa en pacientes coinfectados en casos excepcionales con una inmunosupresión muy avanzada y no implica necesariamente una erradicación viral [66]□. Por lo tanto, una única serología negativa mediante ELISA no excluye necesariamente la infección por VHC en pacientes infectados por el VIH, especialmente en los pacientes con inmunodeficiencia avanzada [67]□.

En más del 80% de los individuos infectados por el VIH con anticuerpos antiVHC positivos, se detecta ARN del virus de la hepatitis C en sangre (o carga viral), considerando al resto como aclaramientos espontáneos [39]□. En los pacientes coinfectados por VIH y VHC se encuentran concentraciones más elevadas de carga viral del VHC, hasta 8 veces superiores, que en pacientes no infectados con el VIH [68,69]□.

El aclaramiento espontáneo del ARN de VHC se ha observado en algunos pacientes coinfectados que han experimentado una reconstitución inmune significativa tras el inicio del TARGA. Curiosamente también se han observado pacientes con anticuerpos antiVHC positivos y carga viral de VHC negativa en los que este último parámetro aumenta conjuntamente con un aumento de transaminasas tras el inicio del TARGA. Todo esto nos obliga a monitorizar de forma estricta los niveles de carga viral en los pacientes coinfectados [67,69,70]□.

## **2.2.- Genotipado.**

Como se ha señalado previamente, la heterogeneidad del VHC es enorme debido a su

alta tasa de replicación que produce  $10^{12}$  viriones al día y a la baja fiabilidad de la ARN polimerasa del VHC.

Las recomendaciones de tratamiento frente a VHC (tanto la biterapia con interferón pegilado y ribavirina, como la terapia triple con interferón pegilado, ribavirina y antivirales de acción directa, como las terapias con antivirales de acción directa libres de interferón) varían en función del genotipo y subtipo de VHC. Por tanto, el genotipado del virus es obligatorio en todo paciente en el que se está considerando un tratamiento antiviral.

Tanto el análisis secuencial directo como la hibridación inversa permiten el genotipado del VHC [71]□.

### ***3.- Evaluación del daño hepático***

#### ***3.1- Biopsia hepática***

La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico de infección por el VHC. Hoy en día su utilidad rutinaria está disminuyendo aunque sigue teniendo muchas ventajas prácticas en el paciente en el que consideramos el tratamiento.

La biopsia hepática ha sido el *gold standard* para definir el estadio de la enfermedad, que se clasifica según el índice de actividad histológica de Knodell. A través del grado de

actividad se puede predecir también el pronóstico.

Las principales limitaciones de la biopsia hepática son las complicaciones médicas, la variabilidad de los resultados por la heterogeneidad histológica según la zona de la que se tome la muestra y las variaciones de interpretación, por eso, hoy en día, se tiende más a utilizar métodos no invasivos de diagnóstico y cuantificación de la fibrosis dejando paso por ejemplo a la elastografía del parénquima hepático [72]□.

### *3.2.- Métodos analíticos de evaluación del daño hepático.*

Existen varios marcadores de fibrosis hepática, que han sido desarrollados con el fin de evitar, o disminuir la necesidad de biopsia.

Los marcadores más utilizados son el Fibrotest y el índice APRI.

#### **3.2.1.-APRI (AST to platelet ratio index):**

El índice APRI es la ratio de GOT/AST y plaquetas, se calcula de la forma siguiente:

$$\text{APRI} = (\text{elevación de GOT/plaquetas}) \times 100.$$

La elevación de GOT se calcula restando al valor de GOT del paciente el límite normal superior para el laboratorio; la cifra de plaquetas se expresa en plaquetas/mm<sup>3</sup> ÷ 1000.

Un metaanálisis de 40 estudios estimó que un valor límite del índice APRI de 0,7 arroja una sensibilidad y especificidad de 77% y 72% respectivamente para fibrosis significativa. Un límite del índice APRI de 1 presentó una sensibilidad y especificidad de 76% y 72% para cirrosis [73]□. Hay que tener en cuenta que en este metaanálisis, la precisión de los resultados fue menor en pacientes coinfectados con VIH y VHC.

### **3.2.2.- Fibrotest**

Este test necesita la determinación de la alfa2 macroglobulina (haptoglobina), gammaglobulina, apolipoproteína A1, GGT y bilirrubina total. Los resultados de cada parámetro se combinan de forma que se pueden definir tres grados de fibrosis: leve (METAVIR F0 a F1), importante (METAVIR F3 a F4) o indeterminado [74]□.

En un estudio realizado con pacientes coinfectados, se demostró que la sensibilidad y especificidad de este índice para la detección de fibrosis F2 o superior es de 75% y 85% respectivamente [75]□.

*3.3.- Algoritmo diagnóstico basado en marcadores analíticos y biopsia hepática.*

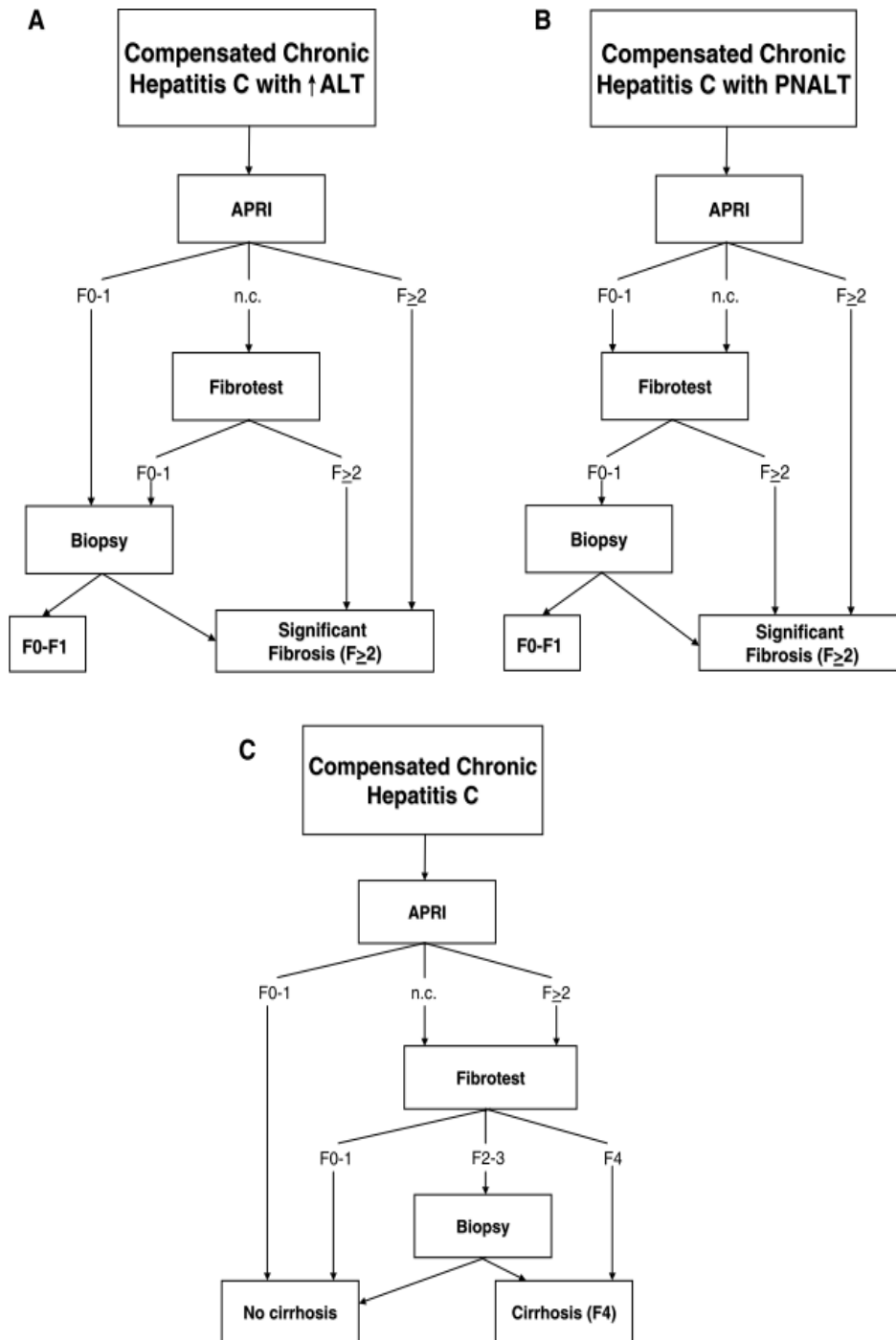


Fig. 1. (a) Algorithm for detection of significant fibrosis ( $F \geq 2$  by METAVIR) in HCV patients with elevated ALT. F0-1 by APRI is intended as  $APRI < 0.5$ .  $F \geq 2$  by APRI is intended as  $APRI \geq 1.5$ . n.c. by APRI is intended as  $APRI \geq 0.5$  and  $< 1.5$ . (b) Algorithm for detection of significant fibrosis ( $F \geq 2$  by METAVIR) in HCV patients with PNALT. F0-1 by APRI is intended as  $APRI < 0.5$ .  $F \geq 2$  by APRI is intended as  $APRI \geq 1.5$ . n.c. by APRI is intended as  $APRI \geq 0.5$  and  $< 1.5$ . (c) Algorithm for detection of cirrhosis (F4 by METAVIR) in HCV patients. F0-1 by APRI is intended as  $APRI < 0.5$ .  $F \geq 2$  by APRI is intended as  $APRI \geq 1.5$ . n.c. by APRI is intended as  $APRI \geq 0.5$  and  $< 1.5$ .

Estos marcadores, aplicados en forma de algoritmo, pueden reducir la necesidad de biopsia hepática en la Hepatitis C crónica, hasta en un 50-70% [76,77]□.

El Fibrotest ha sido evaluado en combinación con el FibroScan en un estudio con 183 pacientes con hepatitis C crónica. La combinación de estos dos marcadores demostró un área ROC de 0,88 para  $F > 2$ , 0,95 para  $F > 3$  y 0,95 para  $F > 4$ . Cuando los resultados de FibroScan y del FibroTest son coincidentes, la biopsia hepática confirmó dicho resultado en un 84% de los casos para  $F > 2$ , 95% para  $F > 3$  y 94% para  $F > 4$ . Por lo tanto la combinación de ambos marcadores puede ser complementaria y aumentar la precisión en la detección de fibrosis [78]□.

### *3.4.- Elastografía y correlación con la biopsia hepática.*

El desarrollo de las técnicas no invasivas para la evaluación de la fibrosis hepática ha reducido en gran medida el uso de la biopsia.

La determinación de la rigidez hepática (RH) por medio de la elastometría de transición, permite estimar la fibrosis hepática con fiabilidad. En la población coinfectada por VIH y VHC, se han desarrollado puntos de corte que permiten distinguir la fibrosis hepática nula o ligera ( $F_0$ - $F_1$ ,  $RH \leq 6$  kPa) y la fibrosis hepática significativa ( $F \geq 2$ ,  $RH \geq 9$  kPa) [79]. La fiabilidad de la RH entre  $>6$  kPa y  $<9$  kPa para predecir o descartar la presencia de fibrosis hepática significativa es menor (Tabla 1).



Elastometría hepática	Estadio de fibrosis (escala de Metavir)
<6kPa	F0-F1
6,1-9,4 kPa	La correlación es menos precisa. Puede haber fibrosis significativa (F2)
9,5-14,5 kPa	F3
>14,6 kPa	F4

Tabla 1: Correlación entre la elastometría de transición y la fibrosis hepática [59]

La RH  $\geq 14.6$  kPa se ha validado como punto de corte diagnóstico de cirrosis en pacientes coinfectados [80]. La RH  $\geq 9.5$  kPa se corresponde con una fibrosis hepática avanzada (F $\geq 3$ ) en los mono infectados por VHC, pero esto no se ha validado en coinfectados.

Respecto al valor pronóstico en pacientes coinfectados, una RH <21 kPa permite excluir las varices esofágicas con riesgo de sangrado [81]. En otro estudio, se establecieron dos puntos de corte de rigidez hepática para predecir la ausencia (<25 kPa) o presencia ( $\geq 40$  kPa) de eventos clínicos hepáticos a los 3,5 años [82]. Una RH >40 kPa se asocia con un riesgo muy alto de descompensación a corto plazo [83].

En la coinfección por VIH y VHC la RH permite pronosticar la probabilidad de descompensación con mayor fiabilidad que la biopsia [84]. Los sujetos con RH inicial <9,5 kPa tienen un riesgo muy bajo de descompensación [85]. Los valores de RH permiten fundamentar las decisiones terapéuticas. Se ha observado un beneficio global del tratamiento frente al VHC en pacientes coinfectados por VIH con fibrosis F $\geq 2$  [42]. No obstante, el riesgo de progresión de la fibrosis hepática no es uniforme en todos los pacientes y se debe valorar la RH periódicamente, al menos una vez al año. La presencia

de esteatosis hepática contribuye a aumentar la RH y puede causar una sobrevaloración de la fibrosis hepática [86]□.

El Fibroscan tiene varias ventajas: es indoloro, rápido (<5 min), altamente reproducible, con resultados inmediatos, barato y fácil de realizar de forma ambulatoria a la cabecera del paciente [87]□. Estas características lo convierten en una tecnología excelente para el control longitudinal de los pacientes, con repetición de la prueba cada vez que se considere necesario.

Las limitaciones del Fibroscan son fundamentalmente técnicas, como la limitada experiencia del operador, espacios intercostales pequeños o la obesidad [88–90]□.

Sus resultados son influenciados por elevaciones de la ALT, la colestasis extrahepática y la insuficiencia cardíaca congestiva [91,92]□[93,94]□[95]□.

El Fibroscan permite hoy en día valorar el grado de daño hepático sin necesidad de realizar una biopsia. En un estudio realizado en Burkina Faso en pacientes con Hepatitis B, se objetivó que el uso concomitante de la elastografía junto con marcadores serológicos de inflamación concuerdan en la mayoría de los casos con los resultados de la biopsia hepática [96]□.

En pacientes infectados por el VHC, se demostró con alrededor de 180 pacientes consecutivos, que la práctica de una elastografía junto con su asociación a una escala bioquímica de fibrosis hepática (Fibrotest), era semejante a los resultados de la biopsia

hepática, obteniendo una sensibilidad para estadios de fibrosis F4 (METAVIR) del 90% con respecto a la biopsia. Los autores concluyen que la evaluación pretratamiento de un paciente VHC debería de hacerse con elastografía. El uso de la biopsia quedaría restringido a algunos casos en los que la escala bioquímica de fibrosis (Fibrotest) no coincida con la elastografía [78]□.

Es por ello que el panel de expertos de GESIDA concluye que aunque la biopsia hepática continúa siendo el mejor método para evaluar el grado de fibrosis hepática, los métodos incruentos como la elastografía y los índices bioquímicos proporcionan información suficiente, especialmente en la diferenciación entre grados extremos de fibrosis, no siendo por lo tanto imprescindible la realización de la biopsia en el planteamiento del tratamiento del VHC. Se reserva la biopsia para los casos en los que la gravedad de la fibrosis hepática no pueda definirse por métodos incruentos y que de ella dependa la decisión de comenzar un tratamiento específico o en los pacientes en los que se sospeche una enfermedad concomitante que pueda condicionar tanto el diagnóstico como el tratamiento [59]□.

Recientemente el FibroScan® ha sido aprobado por la FDA como tecnología válida en la evaluación de la hepatopatía [97]□.

## **4.- Tratamiento de la hepatitis C crónica en el paciente coinfectado por el VIH.**

El objetivo del tratamiento de la infección por el VHC es evitar el riesgo de evolución a cirrosis y la morbilidad asociada.

Varios estudios, entre ellos los de nuestro grupo, han demostrado que un tratamiento efectivo de la hepatitis C reduce de forma significativa las complicaciones de la enfermedad hepática preexistente [42,67]□. Esto implica que una vez erradicado el VHC el pronóstico de la enfermedad hepática mejora sustancialmente, incluso en presencia de cirrosis hepática avanzada, y que en estas circunstancias, la probabilidad de complicaciones es muy baja [42,67]□.

De forma operativa, el objetivo del tratamiento de la hepatitis C es obtener una RVS, que se define como ARN de VHC indetectable a los 6 meses de finalizado el tratamiento antiviral.

### ***4.1.- Predictores de respuesta al tratamiento.***

Los predictores de respuesta al tratamiento de la infección por VHC dependen del huésped, de las características de la infección y de la situación de la hepatopatía. Sin

embargo, el factor principal es la potencia antiviral del tratamiento. Muchos de los factores de respuesta asociados al tratamiento clásico con interferón y ribavirina tienen mucho menos o ningún impacto en la eficacia de los tratamientos actuales con antivirales de acción directa frente a VHC.

Los predictores de la respuesta previos al tratamiento frente al VHC en pacientes coinfectados por VIH y VHC son esencialmente los mismos que en los pacientes mono infectados, siendo estos el genotipo del VHC, la carga viral basal, el estadio de la fibrosis y factores genéticos del huésped. El factor de respuesta más importante es la disminución de la carga viral durante el tratamiento [98]□.

#### **4.1.1.- Genotipo.**

Uno de los factores más importantes de respuesta al tratamiento es el genotipo viral. En el caso del tratamiento con interferón y ribavirina los pacientes con genotipos 2 y 3 tienen tasas de respuesta viral sostenida (RVS) más elevadas que los pacientes con genotipos 1 y 4 (44-73% vs 17- 29% en pacientes coinfectados) [99,100]□.

Sin embargo, las pautas con antivirales directos frente a VHC son menos eficaces en los pacientes con genotipo 3.

#### **4.1.2.- Carga viral basal.**

Otro de los predictores de RVS al tratamiento clásico de la infección por VHC más

importantes es la carga viral basal de VHC [101]□. Es importante señalar el hecho, referido previamente, de que los pacientes coinfectados por VIH y VHC presentan cargas virales de VHC mayores que los mono infectados por VHC. Ello puede justificar, al menos en parte, las observaciones de un tiempo de aclaramiento más lento del VHC durante el tratamiento, hasta un 28% más largo que en pacientes mono infectados y una peor tasa de erradicación de la infección [102]□□.

El impacto de las viremias elevadas del VHC es más llamativo en los pacientes con infección por genotipo 1 [99,100]□. En el estudio APRICOT, en los pacientes con genotipo 1 y una carga viral <400 000 UI/mL se objetivó una tasa de RVS del 71%, en contraste con los que tenían una carga viral >400 000 U.I./mL, en los cuales fue tan sólo del 20% [103]□. Las diferencias de RVS según carga viral en los pacientes con genotipos diferentes al 1, fueron también estadísticamente significativas, pero menos llamativas (74% vs 59%).

Esta observación se ha podido confirmar en un metaanálisis que analizaba 784 pacientes tratados con peginterferón y ribavirina. En este estudio se observaron tasas de RVS inferiores en pacientes con carga viral al inicio del tratamiento mayor de 800 000 UI/mL comparados con los pacientes con cargas virales menores (odds ratio 0.41; 95% IC 0.26-0.61) [104]□.

Aunque con menos peso, la carga viral basal del VHC sigue siendo un factor asociado a la respuesta al tratamiento en la era de los antivirales de acción directa, a tener en cuenta al menos cuando se pretenden utilizar pautas más cortas.

#### **4.1.3.- Respuesta viral al tratamiento.**

La determinación de la carga viral en diferentes momentos del tratamiento antiviral, aporta importante información sobre el pronóstico y afecta directamente a la toma de decisiones sobre el tratamiento en pautas basadas en interferón..

##### **4.1.3.1.- Carga viral en semana 4.**

La indetectabilidad en semana 4 de la carga viral del VHC es un factor predictivo positivo muy potente de RVS en pacientes mono infectados y tratados con inteferón y ribavirina [105]□.

En el estudio RIBAVIC, en pacientes coinfectados por VIH y VHC, la respuesta viral completa en semana 4, presentó un valor predictivo positivo de RVS del 95% [106]□.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los pacientes coinfectados tratados con pegintron y ribavirina no consiguen obtener una respuesta viral completa en semana 4.

Por otro lado, una disminución de la viremia del VHC inferior a 1 log en semana 4 de tratamiento con interferón y ribavirina tiene un alto valor predictivo negativo.

En pacientes tratados con terapia triple con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de proteasa la determinación de la viremia en semana 4 puede tener valor para definir los

pacientes con poca probabilidad de éxito con esta estrategia (por ejemplo, en pacientes tratados con boceprevir con lead-in en las 4 primeras semanas con peginterferón y ribavirina) o para mostrar una alta probabilidad de éxito incluso acortando el tratamiento (por ejemplo, pacientes tratados con interferón pegilado, ribavirina y simeprevir con viremia VHC indetectable en semana 4 de tratamiento).

En pacientes tratados con antivirales de acción directa frente a VHC sin interferón la determinación de la viremia en semana 4 no tiene carácter predictivo, más allá de mostrar la adherencia del paciente al tratamiento.

#### 4.1.3.2.- Carga viral en semana 12.

Ha sido de gran utilidad para guiar la pauta clásica de interferón pegilado y ribavirina. Una respuesta viral temprana se define como carga viral en la semana 12 de tratamiento suprimida o disminución de 2 logaritmos con respecto a la carga viral inicial..

La ausencia de respuesta viral temprana (ya sea completa o parcial) tiene un alto valor predictivo negativo de la RVS, próximo al 100%, en el tratamiento de los pacientes coinfectados, al igual que en los monoinfectados.

Estos datos se ilustran en un ensayo clínico multicéntrico controlado con placebo (RIBAVIC), que comparó la terapia estándar de interferón y ribavirina con peginterferón y ribavirina en 412 pacientes coinfectados. Tan sólo un 1% de los pacientes de este ensayo en los que no se consiguió una respuesta viral temprana completa o parcial obtuvieron al



final del tratamiento una RVS [100]□. Resultados similares se objetivaron en el estudio APRICOT [99]□.

Estos datos son de utilidad a la hora de decidir la continuación o la interrupción del tratamiento en cada paciente. En pacientes que no han conseguido una respuesta viral temprana, al menos parcial, el tratamiento basado en interferon y ribavirina se suspende.

#### **4.1.4.- Factores genéticos.**

El gen de la IL28B está localizado en el cromosoma 19 y codifica el interferón-lambda - 3.

El polimorfismo CC en la región rs12979860 predice positivamente la respuesta a la terapia basada en el PEG-interferón alfa y también se relaciona con la eliminación espontánea del VHC en pacientes mono infectados [107]□. En un metaanálisis realizado con 17 estudios y 4252 pacientes con genotipos 1 y 4, el genotipo rs 12979860 CC se asoció a una mayor probabilidad de RVS tras el tratamiento que los genotipos rs 12979860 CT o TT (odds ratio 5.5, IC 95% 3.7-8.2 en el genotipo 1 y 8.1, IC 95% 4.1-15.9 para el genotipo 4) [108]□.

En estudios con pacientes coinfectados, se han observado datos similares [108,109]□.

El papel de los diferentes SNP en la región IL28B es actualmente un asunto a debate, necesitándose más estudios para aclarar el valor de genotipo IL28B en la hepatitis C tanto aguda como crónica y si las decisiones de tratamiento pueden basarse en los distintos

SNPs en el gen IL28B [110]□.

#### **4.1.5.- Resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina del huésped se asocia con una menor probabilidad de respuesta al tratamiento de la infección por el VHC [111]□.

La propia infección por el VHC provoca una cierta resistencia a la insulina debida principalmente a la producción de factor de necrosis tumoral alfa junto con la activación del supresor de citocina (SOC-3). Ambos elementos interfieren con la señalización del interferón [112]□.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre la infección por VHC y la resistencia a la insulina tanto en mono infectados por VHC como en pacientes coinfectados por VIH y VHC [113–115]□.

Varios estudios en coinfectados sugieren que la resistencia a la insulina se asocia con tasas menores de RVS y con un aclaramiento viral del VHC más lento [116–118]□.

La especial asociación entre resistencia a insulina, infección por VHC y respuesta al tratamiento de la infección por el VHC podría explicar alguna de las diferencias en la morbilidad de causa no hepática entre pacientes que erradican la infección por VHC y aquellos que no lo hacen tras tratamiento.

#### **4.1.6.- Inmunosupresión.**

Los datos existentes en cuanto a la relación entre el grado de inmunosupresión de un paciente y la tasa de RVS son contradictorios.

En un subestudio del estudio APRICOT, realizado con 51 pacientes con cifra de linfocitos CD4+ inferiores a 200 células por microlitro en sangre periférica que fueron tratados con pegintrón y ribavirina, la RVS obtenida fue del 47%, resultado que es comparable al 40% del estudio general [119] □. Los mismos resultados se observaron en los estudios RIBAVIC y ACTG 5071 [99,100,120] □.

En la era del tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa aún no se ha generado información relevante del papel de la inmunosupresión asociada al VIH en la respuesta al tratamiento de la infección por VHC.

Si bien los datos acerca de la respuesta al tratamiento del VHC en pacientes con cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica bajas son escasos, el grado de inmunosupresión no debería de ser un factor determinante en la decisión de iniciar o no tratamiento anti-HCV. Se puede considerar de todas formas el inicio del TARGA antes que el del tratamiento de la infección por el VHC.

#### **4.1.7.- Otros factores.**

Otros factores que se consideran predictivos negativos de la respuesta al tratamiento en

pacientes monoinfectados, han sido confirmados también como predictivos de una menor tasa de RVS en pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados con interferón y ribavirina: índice de masa corporal elevado, fibrosis avanzada y raza afroamericana (comparada con la caucásica) [121,122]□.

La asociación de estos factores, especialmente de la fibrosis avanzada, con la eficacia de las nuevas terapias de antivirales directos también se ha puesto de manifiesto en algunos estudios, pero de manera menos uniforme y con menor peso que en los estudios con interferón pegilado y ribavirina.

#### *4.2.- Candidatos para tratamiento del VHC y contraindicaciones*

Todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC deben ser considerados candidatos al tratamiento del VHC. La decisión de tratar la infección por el VHC en pacientes coinfectados debe basarse en el grado de fibrosis hepática, la disposición del paciente y la presencia de comorbilidades que pudieran contraindicar el tratamiento con interferón.

Desde el punto de vista de la infección por el VHC se recomienda comenzar tratamiento cuando existe evidencia de progresión de la fibrosis. La presencia de cirrosis en la biopsia hepática no contraindica el tratamiento de la infección por VHC salvo que se trate de cirrosis grado B o C de Child-Pugh, en los cuales aumenta el riesgo de muerte en caso de tratamiento basado en interferón [59]□. Dada la transcendencia de la erradicación del VHC en pacientes coinfectados debe plantearse el tratamiento de la hepatitis C incluso en aquellos con baja probabilidad de respuesta.

Desde el punto de vista de la infección por VIH, a la hora de indicar el tratamiento de la infección por VHC se tendrá en cuenta que existe una mayor experiencia en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ >200 células/mm<sup>3</sup>. Sin embargo la limitación del tratamiento vendrá dada más por la inestabilidad de la infección por VIH que por la cifra de linfocitos CD4+ [59]□. Por otro lado, el nivel de viremia VIH en pacientes que no precisan tratamiento antirretroviral no es un factor a considerar para el inicio del tratamiento de la hepatitis C. Por el contrario, en pacientes con TAR y viremia VIH detectable se ha descrito un mayor riesgo de fracaso del tratamiento del VHC por lo que se recomienda controlar adecuadamente la infección por el VIH antes de iniciarlo [123]□.

#### *4.3.- Tratamientos disponibles y su aplicación en pacientes coinfectados por VIH y VHC.*

##### **4.3.1.- Terapia clásica. Interferón pegilado y ribavirina.**

Históricamente, en pacientes coinfectados por VIH y VHC la RVS al tratamiento con peginterferón alfa-2a or 2b y ribavirina ha sido significativamente inferior a la de los pacientes mono infectados por VHC (14–38% versus 55%, respectivamente) [99,124–126]□.

A diferencia del paciente mono infectado, el tratamiento en pacientes coinfectados debe realizarse a dosis estándar de peginterferón y ribavirina en función del peso durante 48 semanas, independientemente del genotipo [59,99]□. En los pacientes sin respuesta

virológica en semana 4, pero con disminución de más de 2 log de carga viral basal, sin llegar a negativizarse en semana 12 y negativización en semana 24 algunos autores y guías de tratamiento recomiendan aumentar la duración del tratamiento hasta 72 semanas con el fin de prevenir la recidiva al finalizar el tratamiento. Por el momento no existen argumentos para recomendar la extensión del tratamiento en pacientes sin respuesta virológica en semana 4 y negativización en semana 12. Se puede considerar el tratamiento durante 24 semanas en pacientes con genotipos 2 o 3 con baja carga viral basal y negativización de la viremia en la semana 4 (respuesta virológica rápida) [59]□.

#### **4.3.2.- Terapia triple con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de proteasa del VHC.**

Actualmente en pacientes coinfectados con genotipo 1 se puede iniciar tratamiento ,o retratar en caso de no existir respuesta a la biterapia, con triple terapia añadiendo a la terapia clásica con interferón pegilado y ribavirina un inhibidor de la proteasa (boceprevir, telaprevir o simeprevir). Aunque se han desarrollado otros antivirales de acción directa para su utilización en pautas libres de interferón, en muchos lugares con recursos limitados la opción de pautas con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de proteasa representa una opción altamente eficiente [127]□.

La experiencia en pacientes coinfectados por VIH y VHC con estos fármacos no es tan extensa como en pacientes monoinfectados por VHC, pero los resultados son muy satisfactorios e indican que el tratamiento en pacientes coinfectados es cuando menos tan eficaz como en pacientes monoinfectados por VHC.

Telaprevir es un inhibidor de la proteasa del VHC que se ha desarrollado para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1 exclusivamente en asociación con interferón pegilado y ribavirina.

Los primeros datos disponibles de telaprevir en pacientes coinfectados por VIH fueron de un estudio fase II de eficacia y seguridad de telaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina comparado con la biterapia en 60 pacientes coinfectados con VIH y VHC, genotipo 1, sin tratamiento previo de la hepatitis C. En este estudio se observa que en semana 12 después del tratamiento la supresión viral es de 74% en los pacientes con triple terapia versus 45% en los de biterapia, siendo esta diferencia estadísticamente significativa [128]□.

Un reciente estudio fase III (The INSIGHT study, NCT01513941) con telaprevir, interferón pegilado y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH y VHC genotipo 1 ha confirmado resultados similares, en una población más amplia, menos selecta y tratada con una mayor diversidad de antirretrovirales. En 162 pacientes, 13% con cirrosis, de los que 132 completaron el tratamiento, la tasa de respuesta fue del 64% en pacientes naive, 62% en "relapsers" y 49% en no respondedores previos a biterapia. Las tasas de respuesta fueron superiores a las históricas con biterapia independientemente del tratamiento antirretroviral concomitante [129]□.

Boceprevir es otro inhibidor de proteasa del VHC desarrollado exclusivamente para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1 asociado a interferón pegilado y ribavirina, En cuanto al uso de Boceprevir en pacientes coinfectados por VHC y VIH , existen datos

de un ensayo clínico fase II con 98 pacientes. Los pacientes se asignaron a los grupos de triple terapia versus doble terapia. El beneficio general del tratamiento con triple terapia se estima en un 29-35% más de pacientes con RVS al final del tratamiento respecto al obtenido con biterapia [130]□.

Simeprevir es otro inhibidor de proteasa que se ha desarrollado tanto para su uso en terapia triple con interferón pegilado y ribavirina como asociado a otros antivirales de acción directa frente a VHC en pautas libres de interferón. Es activo frente a genotipo 1 y 4 del VHC. En terapia triple, en pacientes coinfectados se ha estudiado en un ensayo clínico en fase III con 106 pacientes, con una muy buena tolerancia y una tasa de respuesta del 79% en pacientes naives, 87% en "relapsers", 70% en respondedores parciales previos y 57% en respondedores nulos a terapia previa con interferón pegilado y ribavirina [131]□.

Faldaprevir, otro inhibidor de proteasa del VHC, ha sido estudiado en fase II en pacientes coinfectados por VIH y VHC en asociación con interferón pegilado y ribavirina. Su uso en la práctica clínica como fármaco antiviral frente a VHC es relativamente incierto. En dicho estudio, en 160 pacientes coinfectados no previamente tratados frente a VHC, las tasas de respuesta fueron del 67 y 74% en pacientes tratados respectivamente durante 12 o 24 semanas con la terapia triple [132]□.

También disponemos de la experiencia de algunas de estas pautas en pacientes coinfectados en mundo real. En la cohorte Suiza de pacientes infectados por VIH, la tasa de RVS fue del 78%, 86% and 40% respectivamente en pacientes naive, "relapser" y no



respondedores a tratamiento previo [133]□. En otro estudio, multicéntrico e internacional, con terapia triple con boceprevir o telaprevir en 159 pacientes coinfectados, 45% con cirrosis, la tasa de respuesta osciló entre 61 y 67%, con interrupciones del tratamiento por efectos adversos en un 8% [134]□

A pesar de los buenos resultados de la terapia triple con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de proteasa del VHC esta opción no se ha generalizado en el tratamiento de pacientes coinfectados por VIH y VHC debido a las limitaciones de los efectos secundarios, la interacciones con fármacos antirretrovirales y otros fármacos de consumo habitual en estos pacientes y a la perspectiva de nuevos tratamientos libres de interferón y con mayor espectro de actividad.

#### **4.3.3.- Nuevos tratamientos para la hepatitis C.**

Un gran número de fármacos para el VHC están en diversas fases de desarrollo preclínico y clínico [135,136]□□. Recientemente se han identificado diferentes enzimas del ciclo viral susceptibles de ser dianas terapéuticas (Figura 5) y se han estudiado diversas pautas de tratamiento de la hepatitis C sin interferón (Figura 6).

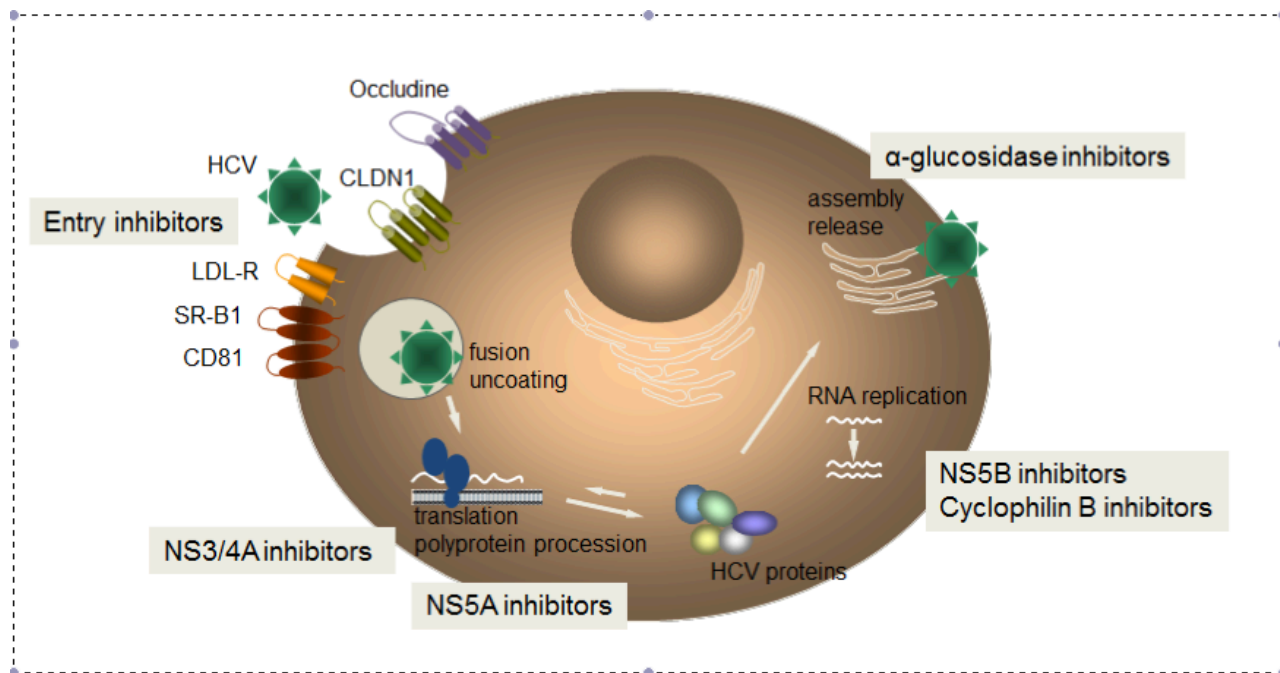


Figura 5: Dianas terapéuticas en el VHC [137]□.

IFN-free regimens		GT
Sofosbuvir + RBV		2, 3
Sofosbuvir/Ledipasvir ( $\pm$ RBV)		1, 4, 5, 6
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ( $\pm$ RBV)		1
Sofosbuvir + Simeprevir ( $\pm$ RBV)		1, 4
Sofosbuvir + Daclatasvir ( $\pm$ RBV)		All
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ( $\pm$ RBV)		4
IFN-containing regimens		
PegIFN $\alpha$ + RBV + sofosbuvir		All
PegIFN $\alpha$ + RBV + simeprevir		1, 4

Figura 6: Recomendaciones actuales de tratamiento de la infección por VHC (Adaptado de [138]□).

Estos tratamientos influirán de forma muy importante en la evolución y epidemiología de esta infección, consiguiendo mayores tasas de respuesta, tiempos de tratamiento más cortos, una administración más simple, mayor adhesión y tolerabilidad del paciente y por lo tanto un cambio significativo en el impacto de la infección por el VHC desde el punto de vista poblacional [138–144].

Con los nuevos antivirales cada vez es más evidente que la eficacia en pacientes coinfectados por VIH es similar a la de pacientes mono infectados por VHC y que no se necesitan estudios específicos en esta población más allá de aquellos que muestren la seguridad de su uso, especialmente en cuanto a interacciones medicamentosas con los antirretrovirales [138].

Aún así, algunos estudios han sido desarrollados específicamente con pacientes coinfectados por VIH y VHC con pautas actualmente en uso.

En los estudios Photon 1 y 2, se estudió la eficacia y seguridad de sofosbuvir y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH y VHC con un amplio rango de genotipos de VHC (genotipo 1-3 en Photon 1 y 1-4 en Photon 2). La duración del tratamiento en pacientes fue fundamentalmente 24 semanas (sólo los pacientes naïve genotipo 2 y 3 en el estudio photon 1 y aquellos naïve con genotipo 2 en el estudio photon 2 recibieron 12 semanas). Las tasas de RVS en los estudios fueron, respectivamente, del 76% y 85% en genotipo 1, 90% y 88% en genotipo 2, 75% (penalizado por el tratamiento de solo 12 semanas en naïve) y 89% en genotipo 3 y 84% en genotipo 4. Un pequeño porcentaje de pacientes (3%) tuvieron que interrumpir el tratamiento por efectos adversos reversibles [145,146].

Sofosbuvir y ledipasvir, asociación de actividad pangenotípica, se ha estudiado en 335 pacientes coinfectados por VIH y VHC con genotipo 1 o 4, 55% pretratados y 20% con cirrosis. La duración del tratamiento en todos los casos fue de 12 semanas. La tasa de respuesta global fue del 96% (96%, 96% y 100% respectivamente en genotipos 1a, 1b y 4). No hubo discontinuación por efectos adversos [147]□. Otro estudio fase II con 50 pacientes genotipo 1 mostró una eficacia del 98% [148]□.

Sofosbuvir y daclatasvir, pauta de actividad pangenotípica, se ha estudiado en 203 pacientes coinfectados por VIH y VHC genotipos 1-4 (la mayoría, 83%, con genotipo 1). De todos, 151 pacientes eran naive al tratamiento de la infección por VHC y 52 pretratados. Un 14% tenía cirrosis compensada y 98% recibía tratamiento antirretroviral. La tasa de respuesta en pacientes tratados 12 semanas fue del 97% en pacientes naive y 98% en pacientes pretratados, tanto en pacientes con genotipo 1 como en la población global de pacientes con genotipo 1-4. Ningún paciente interrumpió el tratamiento por efectos adversos [149]□.

Sofosbuvir y simeprevir, con o sin ribavirina durante 12 ó 24 semanas, es una pauta eficaz y disponible para tratamiento de pacientes infectados por VHC genotipo 1 y 4. En pacientes monoinfectados por VHC genotipo 1 con factores favorables de respuesta (la mayoría con fibrosis 0-2 y/o naive) las tasas de respuesta son del 90% con discontinuaciones del tratamiento por efectos adversos en un 2% de los pacientes [150]□. En el CROI del 2015 la Dra. Gilmore presentó la experiencia en 4 centros con SOF/SMV en 37 pacientes coinfectados (49% pretratados, 62% genotipo 1, 78% F3/4) y la comparó con la de 44 pacientes monoinfectados (32% pretratados, 67% genotipo 1a, 61% F3/4). La

RVS en semana 12 fue del 77% en coinfectados y 71% en mono infectados. Los pacientes con cirrosis tuvieron una tasa de respuesta del 77% independientemente de que estuvieran o no coinfectados. Tampoco influyó en la respuesta que el paciente hubiera sido previamente tratado. Al igual que en el estudio anterior los fracasos fueron debido a interrupciones por efectos adversos/pérdida de seguimiento o recaídas postratamiento [151]□. En otra comunicación del CROI 2015, la Dra. Marks presentó una serie, que aunque pequeña, estaba bien caracterizada, de 15 pacientes coinfectados tratados con SOF/SMV +/- RBV después de fracaso con inhibidores de proteasa del VHC (13 de ellos con PEG/RBV). La mayoría de los pacientes fracasaron durante el tratamiento en la fase sin inhibidores de proteasa (11), otros dos interrumpieron por intolerancia y dos fueron recaídas. Esto justifica que sólo tres pacientes presentaran mutaciones (Q80K) con potencial compromiso al tratamiento con SOF/SMV. Catorce de los 15 pacientes alcanzaron una RVS. La experiencia es interesante porque muestra que SOF/SMV puede ser una pauta adecuada en pacientes previamente tratados con IP y bajo riesgo de haber desarrollado mutaciones de resistencia a estos [152]□.

Ombitasvir, paritaprevir con ritonavir, dasabuvir y ribavirina es un tratamiento eficaz y bien tolerado para pacientes con infección por VHC genotipo 1. El mismo tratamiento sin dasabuvir está indicado en el tratamiento de pacientes con genotipo 4. Dentro del ensayo clínico TURQUOISE 1, se han tratado 63 pacientes coinfectados por VIH y VHC genotipo 1 durante 12 o 24 semanas. La tasa de respuesta, respectivamente, fue del 94% (29/31) y 91% (29/32) [153]□.

Gazoprevir y elbasvir es una combinación de antivirales directos frente a VHC desarrollada por MSD, de actividad pangenotípica, aún no disponible para su uso en la práctica clínica. Recientemente se han presentado los resultados de los diferentes estudios de desarrollo entre los que se incluye el "C-EDGE Coinfection trial". Doscientos dieciocho pacientes coinfectados con genotipo 1 (189), 4 (28) o 6 (1) fueron tratados durante 12 semanas. La tasa de respuesta fue excelente, 94,4% (136/144) en genotipo 1a, 95,5% (42/44) en genotipo 1b y 96,4% (27/28) en genotipo 4 [154]□.

De los estudios con antivirales directos frente a VHC en pautas libres de interferón en pacientes coinfectados por VIH y VHC se puede concluir que las tasas de respuesta son muy elevadas, similares a las de pacientes mono infectados por el VHC, y que la diversidad de tratamientos permitirá tratar virtualmente a todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC. Las interacciones de los nuevos fármacos frente a VHC con los antirretrovirales y otras medicaciones de uso frecuente en pacientes coinfectados por VIH y VHC es la única causa que exigirá una individualización del tratamiento en estos pacientes.

#### *4.4.- Estrategia de tratamiento de la infección por VHC en el paciente coinfectado por el VIH.*

En la era de las terapias basadas en interferón, la estrategia predominante en el tratamiento de la infección por VHC en pacientes coinfectados por el VIH ha sido tratar a aquellos que presentaban una progresión significativa de la hepatopatía y no presentaban

contraindicaciones mayores para el tratamiento, especialmente las alteraciones psiquiátricas, muy frecuentes entre los pacientes coinfectados por VIH y VHC, .

Los resultados de los ensayos clínicos con los nuevos antivirales de acción directa frente al VHC brevemente descritos en la sección anterior justifican el aforismo remarcado por el profesor Rockstroh durante la conferencia CROI 2015: Los pacientes coinfectados por VIH y VHC no deben ser considerados durante más tiempo una población especial a la hora de determinar el tratamiento de la infección por VHC [155]□.

En el mismo sentido se manifiestan las diferentes guías de tratamiento de la infección por VHC elaboradas por los expertos [138]□.

Actualmente la principal limitación del tratamiento de la infección por VHC en pacientes coinfectados por VIH y VHC es la misma que en pacientes mono infectados por VHC, la económica. En la mayoría de los países la recomendación del tratamiento y su financiación se limita a pacientes con fibrosis moderada o avanzada (F2-4) o con algún criterio que justifique la indicación del tratamiento en pacientes con escasa o nula fibrosis (F0-1) como las manifestaciones extrahepáticas, gestación programada o alto riesgo de transmisión a otras personas.

#### *4.5.- Impacto de la respuesta viral sostenida al tratamiento de la infección por VHC*

La RVS se asocia con un claro beneficio clínico y excepcionalmente se demuestra recurrencia de la infección tras haberla alcanzado. Por ello se utiliza como objetivo terapéutico primario del tratamiento de la infección por VHC.

En pacientes mono infectados por VHC alcanzar una RVS se asocia con una reducción en la morbimortalidad hepática significativa, incluso en pacientes con fibrosis avanzada [156–160]□□.

En la cohorte de veteranos americana de casi 18000 pacientes mono infectados por VHC, tras 3.8 años de seguimiento la reducción global de la mortalidad (OR) asociada a la RVS en pacientes con genotipo 1, 2 o 3 fue de 0.71, 0.64 y 0.51 respectivamente [159]□.

En el estudio de Veldt et al., en una cohorte de 479 pacientes mono infectados por VHC que recibieron tratamiento, la OR de eventos hepáticos para pacientes curados y no curados tras 2.1 años de seguimiento fue de 0.21 (0.07-0.58) y de 0.03 (0.00-0.91) a los 5 años [160]□.

Una ampliación de este estudio con una cohorte de 530 pacientes mono infectados tratados con interferón +/- ribavirina entre 1990 y 2003, de los que un 36% alcanzaron RVS y con un seguimiento medio de 8.4 años, permitió observar una disminución significativa en el grupo con RVS de la mortalidad global (OR 0.26; IC 95% 0.14-0.49), de la mortalidad hepática o necesidad de trasplante (OR 0.06; IC95% 0.02-0.19), de la tasa incidencia acumulada de hepatocarcinoma (5.1 vs 21.8%,  $p<0.001$ ) y de la tasa incidencia acumulada de fallo hepático (2.1 vs 29.9%,  $p<0.001$ ) [157]□.



Por último, en el estudio de Aleman et al, en el seguimiento de 351 pacientes con cirrosis por VHC, 110 de ellos con erradicación de la infección tras tratamiento, se mostró una disminución de la incidencia de hepatocarcinoma, descompensación hepática y muerte de causa hepática tras un seguimiento medio de 5,3 años. Sin embargo, la incidencia persistente (1% pacientes año) de hepatocarcinoma entre los pacientes con RVS, incluso tras 8 años de la erradicación, indica la necesidad de seguimiento de estos pacientes [156].

Más allá del impacto del tratamiento de la infección por el VHC sobre la evolución de la hepatopatía y la incidencia de sus complicaciones no se ha estudiado suficientemente otros posibles beneficios del tratamiento. La infección por VHC puede dar lugar a manifestaciones extrahepáticas y a un estado inflamatorio crónico que pudiera estar asociado a otras morbilidades, como aquellas dependientes de disfunción endotelial o un incremento del riesgo cardiovascular [161]□.

Algunas experiencias muestran la mejoría de la crioglobulinemia mixta e incluso la remisión de linfomas B de bajo grado tras el tratamiento de la infección por VHC [162–165]□. En pacientes coinfectados por VIH y VHC también se ha mostrado mejoría de la disfunción endotelial y de los marcadores séricos de angiogénesis, inflamación y fibrosis asociada a la RVS con interferón y ribavirina [166,167]□.

Sin embargo, la relación entre la erradicación de la infección por VHC y la incidencia de

eventos clínicos con patogenia inflamatoria sistémica o de alto riesgo cardiovascular no ha sido estudiada.

Respecto a pacientes coinfectados por VIH y VHC, en una cohorte española de 711 pacientes que han recibido tratamiento con interferón y ribavirina, nuestro grupo mostró que tras un seguimiento medio de 20.8 meses, los pacientes con RVS tuvieron una tasa de incidencia de mortalidad global, mortalidad de causa hepática y de descompensación hepática de 0.46, 0.23, y 0.23 por 100 pacientes-año, mientras que entre pacientes tratados sin RVS éstas fueron respectivamente 3.12, 1.65, y 4.33 ( $p < 0.003$ ,  $0.028$ , y  $< 0.001$  respectivamente) (tabla 2). En el análisis multivariante, donde se controlaron factores asociados a respuesta al tratamiento del VHC, como genotipo y carga viral basal de VHC, el grado de fibrosis, el estadio CDC del VIH y el nadir de la cifra de linfocitos CD4+, la odds ratio de eventos hepáticos (descompensación, hepatocarcinoma o muerte) fue de 8.92 (IC95% 1.20-66.11;  $p < 0.032$ ) para los no respondedores en comparación con respondedores y de 4.96 (IC 95% 2.27-10.85;  $p < 0.001$ ) para pacientes con fibrosis F3-F4 versus pacientes con grados F0-F2 [42]□.

Evento	No RVS (n=493)	RVS (n=218)	p	Tasa /100 personas-año (IC 95%)		
				No RVS	RVS	p*
Mediana de seguimiento en meses (IQR)	22,1 (12,7-39,1)	18,7 (11,3-36,9)	.071	-	-	-
Pérdida de seguimiento (%)	25 (5)	13 (6)	.955	2,3 (1,49-3,39)	2,97 (1,75-5,36)	.413
Muertes (%)	34 (6,9)	2 (0,9)*	.001	3,12 (2,16-4,37)	0,46 (0,06-1,65)	.028
Causa hepática (%)	18 (3,7)	1 (0,5)*	.029	1,65 (0,98-2,61)	0,23 (0,01-1,27)	.028
Causa SIDA (%)	2 (0,4)	0 (0)	.826	0,18 (0,02-0,66)	0 (0-0,84)	.855
Otras causas (%)	14 (2,8)	1 (0,5)	.079	1,29 (0,7-2,17)	0,23 (0,01-1,27)	.075
Descompensación hepática (%)**	45 (9,1)	1 (0,5)*	<.001	4,33 (3,16-5,8)	0,23 (0,01-1,27)	<.001
Hepatocarcinoma (%)	9 (1,8)	0 (0)	.100	0,83 (0,38-1,58)	0 (0-0,84)	.099
Transplante hepático (%)	11 (2,2)	0 (0)	.058	1,02 (0,5-1,82)	0 (0-0,84)	.034

Tabla 2: Frecuencia y tasa de eventos durante el seguimiento de 711 pacientes coinfectados (VIH y VHC) estratificada según la respuesta a IFN y RBV. \*Test de Log Rank. \*\* Ascitis, sangrado intestinal alto, encefalopatía hepática.

IC Intervalo de confianza, IQR rango intercuartil.

Pero además del beneficio clínico asociado a la modificación de la historia natural de la hepatopatía tras la erradicación del VHC se ha sugerido que también puede existir un beneficio clínico no relacionado con morbilidad hepática y que explicaría la observación de un exceso de mortalidad de causa no hepática en pacientes tratados de infección de VHC sin RVS.

En este sentido nosotros observamos una tendencia a una mayor mortalidad de causa no hepática que podría estar relacionada o no con la infección por el VIH y que sugiere la necesidad de profundizar en su análisis con una cohorte mayor de pacientes y con un período de seguimiento más prolongado (Tabla 2) [42]□.

**JUSTIFICACIÓN**

En la era preTARGA, la evolución natural de los coinfectados por el VIH y el VHC hacía que la infección por el VIH fuese la causa de la mayoría de las muertes, considerándose poco importante en aquel momento el tratamiento de la infección por el VHC.

Hoy en día, gracias a los nuevos fármacos antirretrovirales frente al VIH, la supervivencia más prolongada de estos pacientes ha convertido en un problema real de salud la coinfección por el VHC, siendo las complicaciones de la infección por el VHC una de las principales causas de morbilidad de los pacientes infectados por el VIH.

Por tanto, actualmente el tratamiento de la infección por VHC en los coinfectados por el VIH es una prioridad. La eficacia del tratamiento con los interferones pegilados combinados con ribavirina en pacientes coinfectados es del 40% [168]□, con interferón pegilado, ribavirina e inhibidores de proteasa de VHC del 60% [169,170]□, y con pautas de combinación de antivirales directos frente a VHC del 90% [147–149,153]□. Por ello muchos pacientes coinfectados por VIH y VHC en nuestro medio han sido o están siendo tratados de la infección por VHC.

Por otro lado, como comentamos en la introducción, aún existen dudas sobre el posible efecto de la infección por el VHC en la evolución de la infección por el VIH. Un escenario que ayudaría a aclarar si existe dicho efecto es el del tratamiento de la hepatitis C en estos pacientes, ya que el comportamiento entre los pacientes con RVS y sin RVS debería ser diferente.

Estos datos resultan difíciles de conseguir en la literatura ya que el tratamiento de la infección por el VHC en el paciente coinfectado por VIH es relativamente moderno, siendo los resultados relativamente satisfactorios a partir de la introducción del peginterferón.

Es adecuado pensar que el impacto de la erradicación del VHC sobre morbilidad hepática o no hepática sea independiente de con qué tratamiento se logró la erradicación. El mejor modelo actual para el estudio de dicho impacto es el de los pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina, ya que tras el tratamiento con esta pauta se generan dos cohortes, aquellos con RVS y aquellos sin erradicación del VHC, similares en número pero diferentes en cuanto a actividad de la infección por VHC. Además dichos tratamientos se iniciaron hace una década, no existía una alternativa para los pacientes sin respuesta (salvo el retratamiento en algunos casos) y el período de observación en muchos pacientes ha sido óptimo para valorar impacto sobre eventos clínicos. Por el contrario, los actuales tratamientos con antivirales directos tienen una eficacia muy elevada y los pacientes con fracasos pueden ser retratados con pautas diferentes de forma inmediata, no dando lugar a dos cohortes susceptibles de comparación en su evolución. Por otro lado, el período de observación postratamiento con estos fármacos es aún muy corto como para ofrecer la oportunidad de analizar el impacto clínico a medio-largo plazo de la erradicación de la infección por VHC.

Nuestro grupo ha reunido prospectivamente los datos de una extensa cohorte de pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados con interferón y ribavirina donde hemos observado que la obtención de una RVS reduce las complicaciones y la mortalidad en estos pacientes y existe una tendencia a disminuir la morbilidad de causa no

hepática [99]□. La ampliación de la observación (número de pacientes y tiempo) nos puede permitir clarificar el impacto de la erradicación del VHC sobre morbilidad no hepática en pacientes coinfectados. Si tal impacto fuese positivo y significativo en cuanto a la evolución de la infección por el VIH y otras comorbilidades nos ayudaría a planificar mejor el tratamiento del paciente coinfectado por el VIH y VHC, las prioridades, las indicaciones y el control postratamiento, independientemente de la pauta indicada para este fin.

**HIPÓTESIS**



1. La infección activa por el VHC favorece la progresión de la infección por el VIH y por tanto los pacientes coinfectados por VIH y VHC que responden al tratamiento de la infección por VHC tendrán menos complicaciones clínicas asociadas al VIH y presentarán mejor situación inmunológica (cifra de linfocitos CD4+) y virológica (mayor probabilidad de tener y mantener la viremia VIH indetectable) que los pacientes que no responden a dicho tratamiento.

2. La infección activa por VHC favorece el desarrollo de morbilidades no hepáticas, como por ejemplo eventos cardiovasculares, y por tanto los pacientes coinfectados por VIH y VHC que responden al tratamiento de la infección por VHC tendrán menos complicaciones clínicas y menor mortalidad de causa no hepática ni asociadas a VIH que los pacientes sin respuesta a dicho tratamiento.

## **OBJETIVOS**

El presente trabajo de investigación incluye la realización de un estudio de cohortes comparando pacientes coinfectados tratados del VHC que consiguen RVS frente a los que no la consiguen, cuyos objetivos son los siguientes:

1. Comparar la tasa de mortalidad global en ambos grupos.
2. Comparar la tasa de eventos asociados al VIH en estos dos grupos.
3. Comparar la tasa de mortalidad de causa SIDA en ambos grupos.
4. Comparar la tasa de eventos no asociados a la hepatopatía ni a la infección por VIH en ambos grupos.
5. Comparar la tasa de mortalidad de causa no hepática en ambos grupos
6. Comparar la evolución de la cifra de linfocitos CD4+ y la carga viral de VIH en ambos grupos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

## **1.- Diseño y selección de los pacientes.**

Este trabajo de investigación consiste en el seguimiento de la cohorte ambispectiva de GESIDA (Grupo de estudio del SIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Esta cohorte se compone de pacientes coinfectados con VHC y VIH tratados con interferón y ribavirina. La cohorte se estableció en 2003 para el seguimiento de los pacientes coinfectados que empezaron tratamiento entre de Enero del 2000 y Enero del 2008 en 19 instituciones sanitarias españolas. Todas las variables del estudio fueron recogidas prospectivamente a partir del 2003 excepto la variable eventos clínicos no relacionados con hepatopatía ni VIH que se recogieron retrospectivamente revisando las historias clínicas de todos los pacientes. La justificación fue el hallazgo de un exceso de mortalidad de causa no hepática ni VIH que motivó plantear la hipótesis de que la RVS se asociaba con un menor riesgo de estas complicaciones.

Los hospitales y/o unidades que participaron en el estudio de ambas cohortes debían cumplir los siguientes requisitos:

- pertenecer a cualquiera de las comunidades autónomas de España.
- Disponer de consultas externas para seguimiento de pacientes con VIH.
- Disponer de un sistema de registro que permita saber el número exacto de pacientes con infección VIH en seguimiento.
- Aceptar su participación en la oferta que se realizó a través de los cauces habituales de participación en estudios de GESIDA.

A través de la difusión por los medios propios de la Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA se ofreció la participación, para la inclusión de pacientes en la cohorte, a todos los centros sanitarios españoles con seguimiento de pacientes infectados por el VIH en consultas externas. Tras contactar con los centros y comprobar que cumplían los requisitos arriba expuestos, se incluyeron en el estudio veinte unidades, en diecinueve centros, que se detallan a continuación (Figura 7 y Tabla 3):

- Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
- Hospital Clinic (Barcelona)
- Hospital La Fe (Valencia)
- Hospital Universitario La Paz (Madrid)
- Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)
- Hospital Donostia (Vitoria)
- Hospital Clínico Universitario (Valencia)
- Hospital Clínico San Carlos (Madrid)
- Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona)
- Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)
- Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Madrid)
- Hospital Universitario de la Princesa (Madrid)
- Hospital de Móstoles (Madrid)
- Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid)

- Hospital Santa Creu y San Pau (Barcelona)
- Hospital General Universitario (Valencia)
- Hospital General Universitario (Guadalajara)
- Hospital Severo Ochoa (Madrid)
- Hospital de Getafe (Madrid)



Figura 7: Distribución de las Unidades participantes en el Estudio por Provincias.



Hospitales	N (%)	Años Seguimiento
Hospital Gregorio Marañón	141 (8,8)	779
Hospital Donostia	157 (9,8)	676
Hospital Clinic	98 (6,1)	635
Hospital La Fe de Valencia	122 (7,6)	622
Hospital La Paz	122 (7,6)	603
Hospital Vall d'Hebron B	89 (5,6)	550
Hospital Germans Trias i Pujol	85 (5,3)	487
Hospital Ramón y Cajal	81 (5,1)	472
Hospital Clínico San Carlos	86 (5,4)	442
Hospital Clínico Universitario de Valencia	97 (6,1)	426
Hospital Príncipe de Asturias	76 (4,8)	356
Hospital La Princesa	64 (4)	331
Hospital de Móstoles	70 (4,4)	312
Hospital General Universitario de Valencia	50 (3,1)	287
Hospital Doce de Octubre (Pulido)	57 (3,6)	266
Hospital San Creu i San Pau	55 (3,4)	225
Hospital Doce de Octubre (Rubio)	49 (3,1)	211
Hospital Severo Ochoa	47 (2,9)	148
Hospital General Universitario de Guadalajara	34 (2,1)	129
Hospital de Getafe	19 (1,2)	78
<b>Total</b>	<b>1599</b>	<b>8032</b>

Tabla 3: Distribución de los pacientes según los centros participantes.

La formación de la cohorte fue autorizada por los diferentes comités éticos de los centros participantes.

El tratamiento anti VHC en España se administra en las farmacias hospitalarias y está financiado por el Sistema Nacional de Salud. La decisión de iniciar el tratamiento a los pacientes coinfectados fue tomada por los especialistas en cada institución de acuerdo con las guías de práctica clínica nacionales e internacionales.

## **2.- Ética y legislación**

En España, el derecho a la privacidad de los pacientes está protegido por el consentimiento informado, regulado por la “Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica”. A todos los pacientes a los que se proponía su entrada en el estudio, se les proporcionaba una hoja de información sobre el estudio. Tal y como marca la legislación vigente, todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron un documento de consentimiento informado.

Los procedimientos seguidos están de acuerdo con las normas éticas de la “Declaración de Helsinki” y han sido revisados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de los diferentes hospitales participantes.

## **2.- Muestra y cálculo del tamaño muestral.**

Se incluyeron todos los pacientes de la población a estudio que cumpliesen los criterios de inclusión y que hubiesen sido tratados frente a VHC con interferón convencional o pegilado y ribavirina (terapia estándar en aquel momento). Por esta razón no se necesitó un cálculo del tamaño muestral.

Los criterios de elegibilidad para iniciar el tratamiento con interferón y ribavirina incluían los siguientes:

- la ausencia de descompensación hepática previa,
- una cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica superior a 200 células por microlitro,
- terapia antirretroviral estable o ausencia de indicación de TARGA,
- ausencia de infecciones oportunistas activas
- ausencia de adicción activa a drogas.
- Minimización del consumo de alcohol.

El tratamiento anti-VHC se suspendió en los pacientes con RNA VHC detectable en la semana 24 de tratamiento. A partir del año 2002, en algunas instituciones, se suspendió también el tratamiento en los pacientes en los que la carga viral del VHC no se redujo más de 2 log UI/mL en la semana 12 de tratamiento.

Se seleccionaron 1696 pacientes de los cuales 27 fueron excluidos por empezar el tratamiento anti VHC fuera de las fechas determinadas, quedando 1669 pacientes que comenzaron tratamiento con interferon y ribavirina entre Enero de 2000 y Enero de 2008. De estos pacientes se excluyeron 11 por falta de seguimiento, quedando finalmente 1658 pacientes con información recogida acerca del tratamiento suficiente para completar la base de datos. Tras el tratamiento se perdió el seguimiento de 59 pacientes siendo válidos para los fines del estudio 1599 pacientes con seguimiento de 8032 años-paciente (Tabla 3 y Figura 8 ). Estos 1599 pacientes fueron clasificados por su respuesta o no al tratamiento y en el caso de los retratados, la respuesta al retratamiento.

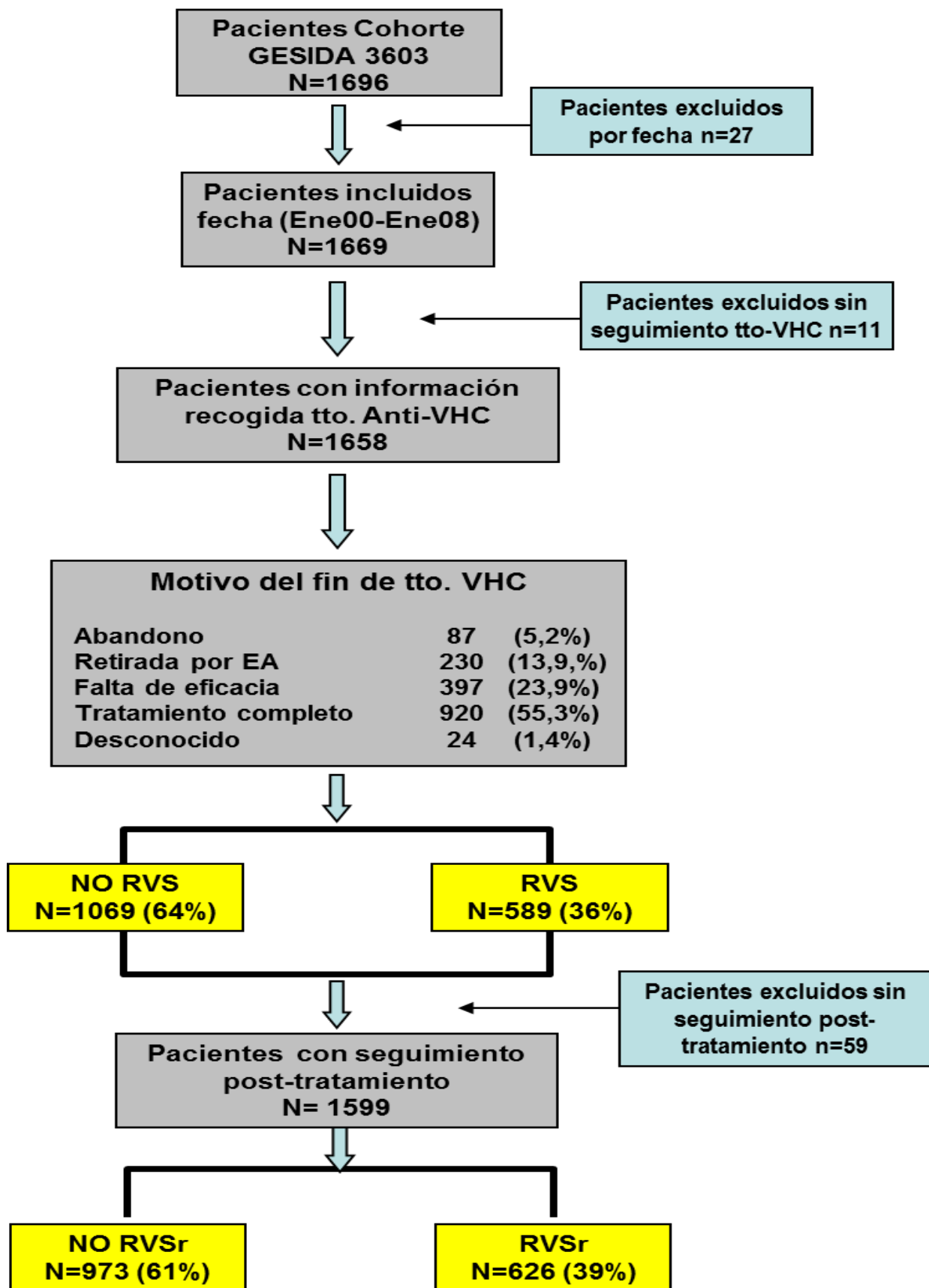


Figura 8: Diagrama de flujo de los pacientes.

## **4.- Recogida de datos.**

La información sobre los pacientes fue introducida directamente en una base de datos común en cada institución por personal entrenado que utilizó una aplicación en línea ad hoc que satisfacía las necesidades locales de confidencialidad. Esta base de datos incluía todas las características demográficas, clínicas, virológicas (VIH y VHC) y analíticas necesarias. Algunas de las variables se recogieron específicamente para completar la base de datos. Otras variables se obtuvieron de la historia clínica del paciente. Cada centro fue monitorizado con el fin de comprobar que los datos incluidos en la base de datos correspondían con los datos reales de cada paciente.

### ***4.1.- Variables registradas***

Para cada paciente se recogió información sociodemográfica y relativa a las infecciones del VIH y del VHC antes de iniciar el tratamiento anti VHC. Además se realizaron al menos una visita basal de inicio del tratamiento, una visita a la semana 12 de tratamiento, otra a la semana 24, otra de fin de tratamiento y otra a las 24 semanas de finalizado el tratamiento anti VHC. Posteriormente se realizó un seguimiento con visitas periódicas registrándose los datos por periodos de seis meses hasta la pérdida de seguimiento o fallecimiento del paciente. En las diferentes visitas se registraron las variables como se detalla a continuación.

#### **4.1.1.- Información antes del tratamiento**

##### **4.1.1.1.- Variables sociodemográficas:**

Se registraron al incluir al paciente en la cohorte.

- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Talla y peso (al inicio del tratamiento VHC)
- Situación laboral: categorizada por los siguientes grupos: activo, en paro con o sin subsidio, invalidez, jubilado o estudiante.
- Nivel escolar: clasificado en los siguientes grupos: sin estudios (no haber obtenido el graduado escolar), estudios primarios (tener realizado hasta 8º de EGB o equivalente), estudios secundarios (tener realizado hasta BUP/COU/FP o equivalente) y estudios superiores (diplomados o licenciados).
- Consumo intravenoso de drogas (heroína o cocaína) con las categorías de nunca o en el pasado.

#### 4.1.1.2.- Variables clínicas

- Variables relacionadas con la infección VIH justo antes de iniciar el tratamiento de la hepatitis C.
  - Año del diagnóstico: fecha de la obtención de la primera determinación serológica positiva para VIH confirmada.
  - Factor principal de riesgo para su transmisión: categorizado en los siguientes grupos: usuario de drogas por vía parenteral, relaciones heterosexuales, relaciones homo/bisexuales, hemoderivados y desconocido.
  - Estadio de la infección por el VIH: utilizando la clasificación de la infección

por VIH para adultos y adolescentes (mayores de 13 años) propuesta por los CDC (Center for Disease Control) que entró en vigor en enero de 1993 [99]□.

- Cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica nadir y basales al inicio del tratamiento anti VHC. Se recogió también el porcentaje basal de linfocitos CD4+ respecto a la cifra de linfocitos totales en sangre periférica.
- Carga viral basal de VIH y la técnica de cuantificación de ésta (PCR Roche o NASBA o B DNA) con el límite inferior de detección de la técnica.
- Datos relativos al tratamiento antirretroviral (TARGA): en tratamiento con TAR al inicio del tratamiento anti VHC o no , número y clase de fármacos utilizados, TAR actual y cambios de tratamiento.
- Consumo de metadona en el momento de iniciar el tratamiento anti VHC.

#### 4.1.1.3.- Variables relacionadas con la hepatopatía por VHC

- Fecha estimada de la infección por el VHC: se estimó en el año de inicio de la adicción a drogas por vía parenteral, cuando éste fue el mecanismo de transmisión de la infección [171]□. Si la vía de transmisión fue el uso de hemoderivados se consideró como el momento de la infección la fecha de inicio de la utilización de los mismos. En los demás casos sólo se anotó si la fecha era conocida con seguridad (ej. diagnóstico de hepatitis aguda por VHC).
- Nivel de GPT al inicio del tratamiento y si existen o no valores de GPT elevados más de 1,5 veces la normalidad durante más de 6 meses.
- Presencia de HbsAg.
- Genotipo VHC.

- ARN del VHC cuantitativo al inicio del tratamiento y técnica de realización con el límite superior de detección de la prueba y el valor específico para ese paciente.
- Biopsia hepática, categorizada en realizada o no realizada. En los pacientes en los que se realizó la biopsia se registraron las siguientes variables:
  - fecha de realización.
  - Grado de actividad necroinflamatoria evaluada según el sistema METAVIR [42] □.
  - Grado de fibrosis evaluada según el sistema METAVIR, valorada como sigue: F0, sin fibrosis; F1, fibrosis portal; F2, fibrosis periportal u ocasionales septos portoportales; F3, septos fibrosos con distorsión de la arquitectura pero sin cirrosis evidente (fibrosis en puentes); y F4, cirrosis evidente.
- Estimación del diagnóstico de fibrosis hepática con el Índice APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) que consiste en un test no invasivo desarrollado en pacientes mono infectados con VHC que ha sido también validado en pacientes coinfectados [172] □ [173] □.
- Ingesta de más de 50 gramos de alcohol al día, categorizado como nunca, antes o ahora. Se consideró un consumo alto de alcohol cuando éste era igual o mayor a 50 gramos de alcohol al día durante un año o más.
- Existencia de tratamiento anti VHC previo.

#### **4.1.2.- Información durante el tratamiento:**

##### **4.1.2.1.- Datos basales**



- Fecha de inicio del tratamiento anti VHC.
- Tipo de Interferón, categorizado como alfa 2a, alfa 2b, pegilado alfa 2a, pegilado alfa2b u otros.
- Dosis de Interferón utilizadas, categorizada en 3 MU 3 veces por semana, 1,5mg/kg semanal, 180 mcg semanal u otra dosis.
- Dosis de ribavirina, catagorizada como 400, 600, 800, 1000 o 1200 mg por día.
- Valores para el cálculo de índices de fibrosis, donde se recogieron: plaquetas, albúmina, INR, creatinina, bilirrubina total, glucosa, colesterol, LDL colesterol, HDL colesterol, GOT (incluyendo el límite superior de la normalidad), GPT (incluyendo el límite superior de la normalidad), GGTP y Fosfatasa alcalina (FA). Estos marcadores se recogieron en la visita basal de inicio del tratamiento anti VHC, en la semana 24 tras fin de tratamiento y posteriormente en las visitas semestrales.
- Marcadores no invasivos de fibrosis. Este dato se recogió en la visita basal de inicio del tratamiento anti VHC, en la semana 24 tras fin de tratamiento y posteriormente en las visitas que se realizaron como máximo cada 6 meses
- Fibroscan: realizado o no realizado y fecha de realización. Si está realizado se recogen además los datos de la mediana y del IQR.

#### 4.1.2.2.- Visita semana 12 de tratamiento

- Evaluación clínica de la infección por VHC y VIH durante el tratamiento anti VHC (estos campos se repiten en todas las visitas sucesivas hasta el final del seguimiento). Estos datos se recogieron en la visita basal de inicio del tratamiento anti VHC, en la semana 12 de tratamiento, en la 24 de tratamiento, en la visita de fin de tratamiento, en la semana 24 tras fin de tratamiento y posteriormente en las visitas que se realizaron como máximo cada 6 meses:

- Continuación del seguimiento, categorizada como sí o no y en caso negativo, la fecha de pérdida del seguimiento.
- Fallecimiento: recogiendo en caso de existir, la fecha y la causa categorizada como SIDA, hepatopatía u otra causa.
- Existencia de nueva enfermedad B desde la última visita: categorizada en angiomatosis bacilar, candidiasis orofaríngea, candidiasis vulvovaginal (persistente, frecuente, refractaria), displasia cervical (moderada, grave) o carcinoma in situ de cérvix, enfermedad inflamatoria de la pelvis, herpes zoster (al menos 2 episodios o más de 1 dermatoma), leucoplaquia oral vellosa, listeriosis, neuropatía periférica, púrpura trombocitopénica idiopática, síntomas constitucionales de más de 1 mes de duración (como fiebre o diarrea) u otros.
- Existencia de nueva enfermedad C desde la última visita: categorizada en candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar, candidiasis esofágica, carcinoma invasivo de cérvix, coccidiomicosis generalizada, criptococosis extrapulmonar, criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes, infección por CMV de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios, retinitis por CMV, encefalopatía por VIH, infección por HSV (úlceras de más de 1 mes, bronquitis, neumonía o esofagitis), histoplasmosis diseminada, isosporidiasis crónica, sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt o equivalente, linfoma inmunoblástico o equivalente, linfoma cerebral primario, infección por MAI o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar, tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar o diseminada, infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar, neumonía por *P. jirovecii*, neumonía recurrente, leucoencefalopatía multifocal progresiva, sepsis recurrente por *Salmonella* no typhi, toxoplasmosis cerebral, wasting syndrome u otras.
- Presencia de descompensación hepática desde la visita previa con fecha y tipo

de la descompensación.

- Diagnóstico de hepatocarcinoma y la fecha.
- Inclusión en la lista de trasplante de hígado y la fecha.
- Realización de trasplante hepático y fecha.
- Eventos clínicos no asociado a hepatopatía o VIH clasificados como eventos cardiovasculares, renales, metabólicos, tumores, óseos o infecciones diferentes de las relacionadas con VIH.
- Evaluación de laboratorio de la infección por VHC y VIH durante el tratamiento anti VHC. Estos datos se recogieron también en la visita de semana 24, visita de fin de tratamiento y semana 24 tras fin de tratamiento:
  - ARN-VHC: estudio cualitativo (positivo, negativo, no realizado) y cuantitativo (negativo, positivo, no realizado) detallando la técnica de realización con el límite superior de detección y el valor específico para el paciente.
  - GPT
  - Cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica actuales.
  - Porcentaje de linfocitos CD4+ en sangre periférica.
  - CV de VIH actual.
- Evaluación de la seguridad del tratamiento anti VHC. Datos recogidos también en semana 24 y visita de fin de tratamiento:
  - presencia de efecto adverso grado 3-4 detallando la fecha y el tipo de efecto adverso.
  - Necesidad de retirada prematura del tratamiento o de reducción de la dosis de cualquiera de los fármacos por efecto adverso, detallando la fecha y el motivo exacto.
  - Necesidad de psicofármacos, G-CSF o eritropoyetina.

- Evaluación de la seguridad del TAR durante el tratamiento de la hepatitis C. Datos recogidos también en la semana 24, en la visita de fin de tratamiento y en la semana 24 tras fin de tratamiento.
  - Necesidad de cambio de TAR. En caso afirmativo, se especifica la fecha, el motivo (categorizado como efectos adversos, fracaso o simplificación) y la pauta nueva.
  - Efectos adversos de TAR 3-4 con fecha de aparición y motivo.

En las visitas de seguimiento tras la finalización del tratamiento, se incluye la fecha de la visita y los datos reseñados previamente.

#### *4.2.- Evaluación de la respuesta al tratamiento con Interferón y Ribavirina.*

Para cada paciente, se evaluó la RVS a las 24 semanas tras la finalización del tratamiento. Los pacientes que no cumplían criterios de RVS, incluyendo aquellos que recayeron tras la consecución de respuesta viral al final del tratamiento, se clasificaron como no-RVS. La presencia de efectos adversos del tratamiento se evaluó a través de los análisis de sangre y de las revisiones clínicas periódicas.

#### *4.3.- Seguimiento*

El seguimiento adecuado del tratamiento se evaluó por monitorización activa cada 6 meses. En dicha monitorización se analizaron parámetros clínicos y analíticos, incluyendo la supervivencia, la presencia de descompensación hepática, las complicaciones relacionadas con la infección por VIH, los eventos clínicos no relacionados directamente

con hepatopatía o infección por VIH, el tratamiento antirretroviral, cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica, carga viral del VIH, RNA del VHC, biopsia hepática, APRI y tratamiento anti VHC.

La duración del estudio se calculó desde la fecha en la que se suspendió el tratamiento con interferón y ribavirin hasta el evento muerte o hasta la fecha de la última visita. El cierre administrativo del estudio se realizó el 12 de Julio de 2010.

## **5.- Endpoints.**

Se analizaron los siguientes endpoints:

### *5.1.- Complicaciones relacionadas con hepatopatía que incluyeron:*

**5.1.1- Ascitis:** confirmada mediante paracentesis y/o ecografía.

**5.1.2.- Encefalopatía hepática:** diagnosticada mediante parámetros clínicos tras la exclusión de manera razonable de la encefalopatía VIH basándose en parámetros clínicos y de laboratorio (cifra de linfocitos CD4+, carga viral del VIH, técnicas de neuroimagen).

**5.1.3.- Sangrado por varices:** confirmado mediante endoscopia siempre y cuando fuera posible.

**5.1.4.- Carcinoma hepatocelular.**

### **5.1.5.- Transplante hepático.**

En los pacientes con más de un evento, tan sólo el primero se incluyó en el análisis de la asociación entre RVS y “cualquier evento”.

*5.2.- Progresión VIH, definida por la aparición de alguna nueva condición definitoria de SIDA. [174]□.*

*5.3.- Eventos clínicos no asociados a hepatopatía o a infección por VIH.*

#### **5.3.1.- Cardiovasculares:**

- A) Cardiacos: infarto agudo de miocardio, angina;
- B) Cerebrales: ataque isquémico transitorio, déficit isquémico reversible, infarto establecido, enfermedad cerebrovascular asintomática;
- C) Enfermedad arterial periférica;
- D) Insuficiencia cardíaca;
- E) Hipertensión pulmonar primaria;
- F) Isquemia mesentérica;
- G) Disección aórtica.

#### **5.3.2 Renales:**

- A) Insuficiencia renal crónica;
- B) Inicio de diálisis

#### **5.3.3.Óseos:**

- A) Necrosis ósea avascular;

- B) Fractura vertebral;
- C) Fractura huesos largos.

#### **5.3.4. Metabólicos:**

- A) Diabetes;
- B) otros

**5.3.5. Tumores no SIDA:** Ano, cabeza y cuello, cerebro, colorrectal, esófago, estómago, linfoma Hodgkin, mama, hematológico no SIDA, pene, piel (no melanoma), prostata, pulmon, sarcoma, vagina/vulva, otro.

#### **5.3.6. Infecciones no VIH; sepsis con hospitalización. □..**

Cuando un paciente presentaba el mismo evento de forma repetida solo se registraba el primer episodio.

#### **5.4.- Mortalidad: (certificados de defunción).**

Toda la información relativa a la defunción fue revisada por Juan Berenguer y Juan González García, quienes clasificaron las muertes de acuerdo con la opinión del clínico responsable del paciente de la siguiente manera:

**5.4.1.- Muerte relacionada con hepatopatía:** cuando la sucesión de eventos que llevaron a la muerte del paciente fue desencadenado por descompensación hepática o carcinoma hepatocelular.

**5.4.2.- Muertes relacionadas con la infección VIH:** cuando la muerte estaba directamente relacionada con una condición definitoria de SIDA.

**5.4.3.- Muertes no relacionadas ni con hepatopatía ni con SIDA.**

## **6.- Análisis estadístico.**

Los datos se analizaron en la Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA. Todos los datos se introdujeron en una base de datos en línea.

Con fines descriptivos, los datos cuantitativos se expresaron como media, mediana, desviación típica y percentiles 25 y 75. Para datos cuantitativos se comprobó el ajuste de la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos cualitativos se expresaron en forma de frecuencia absoluta y porcentajes.

Se utilizaron las siguientes técnicas estadísticas:

- Para variables Cuantitativas: test de la t-Student para muestras independientes (en el caso de variables cuantitativas con una distribución normal) o el test de la U de Mann Whitney para muestras independientes (en el análisis de variables cuantitativas que no se adaptan a una distribución normal).
- Para variables cualitativas: test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y el análisis de la varianza (ANOVA) para datos cualitativos.
- Para estimadores de supervivencia: curvas de Kaplan-Meier.
- Para detectar los factores basales predictores de la RVS: modelos de regresión



logística.

En todas las comparaciones el nivel de significación estadística se establece en 0,05 bilateral. El programa estadístico utilizado fue el SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

**RESULTADOS.**

La Cohorte de GESIDA 3603 se compone de 1696 pacientes de los cuales 27 fueron excluidos del estudio por empezar el tratamiento anti VHC fuera de las fechas determinadas, quedando 1669 pacientes que comenzaron tratamiento con Interferón y Ribavirina entre Enero de 2000 y Enero de 2008. De estos pacientes se excluyeron por falta de seguimiento 11, quedando finalmente 1658 pacientes con información recogida acerca del tratamiento suficiente para completar la base de datos. Tras el tratamiento se perdió el seguimiento de 59 pacientes quedando por lo tanto para completar el estudio 1599 pacientes con seguimiento post tratamiento (Figura 9).

En el análisis se incluyeron también 174 pacientes retratados. De estos pacientes retratados, en 68 de ellos no se pudo determinar la respuesta al tratamiento por falta de seguimiento o por falta de información (tabla 4). En ese caso, se utilizó para el análisis la respuesta a la primera línea de tratamiento, obteniendo finalmente 973 (61%) pacientes en el grupo de NO RVS y 626 (39%) pacientes en el grupo de RVS (Fig. 9).

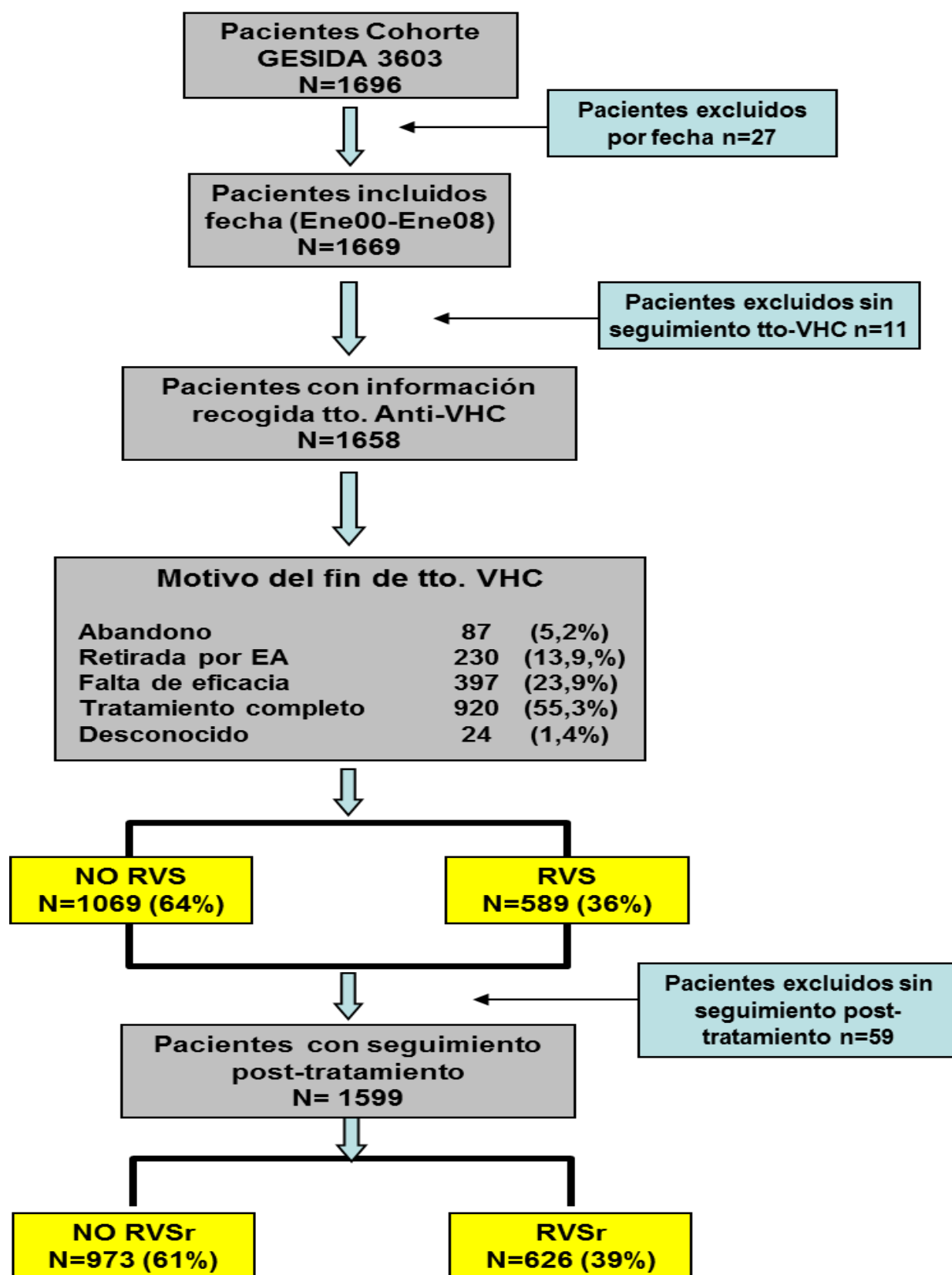


Figura 9: Diagrama de flujo de los pacientes. La clasificación de RVS en los 1658 pacientes es tras la primera línea de tratamiento. En los 1599 pacientes incluye los resultados de sucesivas líneas.

<b>Respuesta Viral Sostenida retratado</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>No Respuesta Viral Sostenida</b>	63	36.2%
<b>Respuesta Viral Sostenida</b>	43	24,7%
<b>Desconocido</b>	68	39.1%
<b>Total</b>	<b>174</b>	<b>100%</b>

Tabla 4: Datos de los pacientes retratados.

Como hemos comentado la recogida de datos para el análisis de eventos clínicos no relacionados con la hepatopatía o el VIH fue retrospectiva una vez conocidos los resultados sobre mortalidad y causas de ésta. Para este análisis se registraron los eventos en 1625 pacientes, 1033 (64%) sin RVS y 592 (36%) con RVS. La comparación se realizó con tres análisis: agrupando los pacientes en función de la respuesta al tratamiento inicial y censurando la observación en los casos retratados a partir del inicio del retratamiento, censurando todos los pacientes retratados (total 1427 pacientes, 841 sin RVS y 586 con RVS) y reclasificando los pacientes de acuerdo a la respuesta del último tratamiento (total 1625 pacientes, 992 sin RVS y 633 con RVS) .

## **1.- Características basales.**

### *1.1.- Características geográficas.*

Estos pacientes fueron reclutados en 19 hospitales diferentes que representan toda la geografía española, como se señaló en la Tabla 3 (ver en Materiales y Métodos).

En total suman 8032 años de seguimiento, lo que corresponde a 5.02 años de seguimiento por paciente.

### *1.2.- Características demográficas.*

Los resultados del análisis de las variables demográficas de las dos cohortes son muy similares y se exponen en la tabla 5.

	No Respuesta Viral Sostenida	Respuesta Viral Sostenida
<b>Número de pacientes</b>	973 (60,9)	626 (39,1)
<b>Número de visitas</b>	10 (7; 14)	10 (6; 13)
<b>Edad de inicio tratamiento VHC</b>	40,1 (36,9; 43,3)	40,3 (36,6; 43,2)
<b>Sexo</b>		
Hombre	731 (75,3)	463 (74,1)
Mujer	240 (24,7)	162 (25,9)
<b>Talla en cm antes del tratamiento</b>	170 (165; 176)	170 (165; 175)
<b>Peso en kg antes del tratamiento</b>	68 (60; 75)	68 (60; 75)
<b>Nivel de estudios</b>		
Ninguno	21 (2,8)	7 (1,4)
Primarios	461 (62)	290 (58,4)
Secundarios	223 (30)	176 (35,4) *
Universitarios	38 (5,1)	24 (4,8)
<b>Situación laboral</b>		
Activo	547 (72,5)	400 (78,9) *
Parado con subsidio	55 (7,3)	34 (6,7)

Parado sin subsidio	78 (10,3)	37 (7,3)
Invalidez	51 (6,8)	16 (3,2) *
Jubilado	23 (3)	19 (3,7)
Estudiante	1 (0,1)	1 (0,2)

Tabla 5: Características basales de los dos grupos de pacientes. \*p<0,05.

El 75% de los pacientes son varones y la mediana de edad es de 40 años al inicio del tratamiento del VHC. El 2.3% de los pacientes no tienen ningún estudio, el 60.6% habían completado la educación primaria, el 32,2% la educación secundaria (con menor frecuencia en el grupo de No RVS) y el 5% la educación universitaria.

La situación laboral de los pacientes era en su mayoría (75%) activos, existiendo más pacientes sin trabajo en el grupo de No RVS. El 5,3% de los pacientes tenían algún grado de invalidez que les impedía trabajar, siendo esta situación más frecuente en los pacientes del grupo de No RVS (6,8% vs 3,2%).



1.3.- Factores de riesgo asociados a la transmisión del VIH (tabla 6).

	No Respuesta Viral Sostenida	Respuesta Viral Sostenida
<b>Grupo de riesgo</b>		
Hetero	83 (8,6)	62 (10)
Homo	28 (2,9)	7 (1,1) *
ADVP	774 (80,2)	513 (82,6)
Hemoderivados	44 (4,6)	23 (3,7)
Desconocido	27 (2,8)	12 (1,9)
Otro	9 (0,9)	4 (0,6)
<b>Heroína-cocaína</b>		
Nunca	161 (17,3)	86 (14,3)
En el pasado	770 (82,7)	517 (85,7)

Tabla 6: Factores de riesgo asociados a la transmisión del VIH:

La mayor parte de los pacientes de las cohortes estudiadas han sido infectados por compartir jeringuillas en el contexto de la adicción a drogas por vía parenteral (más del 80% en ambas cohortes). Los otros grupos de riesgo están menos representados, siendo el proporción de homosexuales de 2.2% y significativamente mayor en el grupo de No RVS. El antecedente del uso de hemoderivados como factor de riesgo principal fue del 4.2%.

#### 1.4.- Situación inmunológica (Tabla 7).

	No Respuesta Viral Sostenida	Respuesta Viral Sostenida	Total
<b>Categoría clínica CDC</b>			
A	467 (49.2)	341 (55.7)	808 (51.7)
B	252 (26.5)	147 (24)	399 (25.5)
C	231 (24.3)	124 (20.3)	355 (22.7)
<b>Nadir CD4</b>	204 (109; 321)	217 (117; 333)	209 (110; 326)
<b>CD4 mm3 basal</b>	517 (374; 714)	532,5 (404,5; 730)	527 (391; 723)
<b>Carga Viral basal VIH</b>	< 50 (50; 199)	< 50 (50; 199)	< 50 (50; 199)
<b>Log Carga Viral VIH Basal</b>	1.7 (1.69; 2.3)	1,7 (1.59; 2.3) *	1.7 (1.60; 2.3)
<b>Carga Viral VIH basal indetectable</b>	643 (67.6)	448 (73.6)*	1091 (69.9)

Tabla 7: Situación inmunológica de los pacientes.

La distribución por estadios del CDC de la infección por VIH fue similar en ambos grupos.

En el momento de inicio del estudio, los pacientes de ambas cohortes presentaban un buen control inmunológico sin diferencias entre los grupos. El Nadir de CD4 fue también similar en ambos grupos.

### *1.5.- Situación virológica*

La mediana de Carga Viral basal del VIH fue similar en ambos grupos (<50 copias/mL). El 68% de los pacientes del grupo de No RVS y el 74% del grupo de RVS tenían una carga viral indetectable en el momento de iniciar el estudio.

1.6.- Características de la infección VHC (tabla 8).

	No Respuesta Viral Sostenida	Respuesta Viral Sostenida	Total
<b>Número de pacientes</b>	973 (60,9)	626 (39,1)	1599 (100)
<b>Años de infección</b>	18 (13; 22)	19 (15; 22)	18 (13;22)
<b>GPT basal</b>	91 (61; 139,5)	100 (66; 157)	95 (62; 147)
<b>Genotipo VHC</b>			
1	574 (59)	213 (34) *	787 (49,2)
2	16 (1,6)	22 (3,5)*	38 (2,4)
3	196 (20,1)	338 (54)*	534 (33,4)
4	157 (16,1)	38 (6,1)*	195 (12,2)
No realizado	30 (3,1)	15 (2,4)	45 (2,8)
<b>ARN-VHC</b>			
<500 K	203 (20,9)	210 (33,5)*	413 (25,8)
>500 K	627 (64,4)	352 (56,2)*	979 (61,2)
Desconocido	143 (14,7)	64 (10,2)*	207 (12,9)
<b>Estadio de fibrosis</b>			
F0-F2	400 (41,1)	305 (48,7)*	705 (44,1)
F3-F4	324 (33,3)	124 (19,8)*	448 (28)

Desconocido	249 (25,6)	197 (31,5)*	446 (27,9)
<b>HBsAg</b>			
Positivo	37 (3,9)	18 (2,9)	55 (3,5)
Negativo	888 (92,9)	591 (95)	1479 (93,7)
NR	31 (3,2)	13 (2,1)	44 (2,8)
<b>Ingesta de &gt;50 g de alcohol</b>			
Antes / nunca	778 (93,1)	544 (96,8)*	1322 (94,6)
Ahora	58 (6,9)	18 (3,2)*	76 (5,4)
<b>Metadona</b>	136 (15,7)	54 (9,7)*	190 (13,3)

Tabla 8: Características Infección VHC.

El tiempo de evolución de la infección por VHC fue similar en ambas cohortes, siendo de aproximadamente 18 años. Los niveles de GPT basal difieren ligeramente entre las dos cohortes, siendo menor en el grupo de no RVS (91 UI/L) que en el de RVS (100 UI/L).

La distribución entre genotipos difiere entre los dos grupos, siendo el genotipo 1 el más frecuente (casi 60% de los pacientes) en el grupo de no respuesta, frente al 34 % en el grupo de RVS. Por el contrario, en este grupo fue más prevalente el genotipo 3 (54 % de los pacientes frente al 20% en el grupo de no respuesta).

En cuanto a la carga viral de VHC existe una diferencia significativa entre los dos grupos, siendo ésta más elevada en el grupo sin RVS. Así, en este grupo, el 21% tenían menos de 500.000 copias por mL de VHC y el 64% más de 500.000. En el grupo con RVS estos porcentajes difieren menos, siendo la carga viral menor de 500.000 copias por mL en un

33% y mayor en un 56% de los pacientes.

El grado de progresión de la infección por el virus de la hepatitis C se midió a través del grado de fibrosis. El 41% de los pacientes del grupo sin respuesta al tratamiento tenía un grado de fibrosis bajo (F0-F2), cifra inferior a la de los pacientes con RVS (49%).

La proporción de pacientes con fibrosis moderada y avanzada, siendo considerada así a en caso de F3-F4, fue mayor en el grupo no respondedor (33%) que en el grupo respondedor (20%). Estas diferencias se mantenían si se excluían los pacientes sin datos basales de fibroescan, 45% de F3-4 en pacientes no respondedores con datos de fibroescan y 29% en pacientes respondedores.

Se recogieron también datos de coinfección por el virus de la Hepatitis B, cuya prevalencia es similar en ambos grupos, no existiendo diferencias en la proporción de infectados con HbsAg positivo.

La proporción de consumidores habituales en el momento del tratamiento era significativamente más alta en el grupo de pacientes no respondedores (6,9% frente a 3,2% en el grupo de respondedores).

Los pacientes en programas sustitutivos con metadona eran menos numerosos en el grupo de respondedores (9,7% frente a 15,7%).

### 1.7.- Tratamiento de VHC recibido (Tabla 9).

Tipo de IFN	No Respuesta	Respuesta Viral	Total
	Viral Sostenida	Sostenida	
<b>IFN 2a/2b + RBV</b>	132 (13,6)	75 (12)	207 (12,9)
<b>PEG 2b + RBV</b>	363 (37,3)	239 (38,2)	602 (37,6)
<b>PEG 2a + RBV</b>	478 (49,1)	312 (49,8)	790 (49,4)

T

Tabla 9: Distribución del tratamiento frente a la infección por VHC recibido.

Los tratamientos recibidos por cada paciente fueron similares en ambos grupos. Siendo casi un 50% de los pacientes tratados con Interferón pegilado 2a y ribavirina, alrededor de 37-38% con Interferón pegilado 2b y ribavirina y entre 12 y 14% con Interferón 2a ó 2b y ribavirina.

### 1.8.- Tratamiento antiretroviral al inicio del tratamiento del VHC (Tabla 10).

Durante el tratamiento de la hepatitis C, tan sólo aproximadamente un 15% de los pacientes no recibían tratamiento para el VIH.

Entre los dos grupos no existen diferencias significativas en los tratamientos utilizados. Las combinaciones más frecuentes recibidas eran las compuestas por 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINN). Esta combinación fue

recibida por más de un 36% de los pacientes. Aproximadamente un 25-28% de los pacientes estaba siendo tratado con dos ITIAN y un inhibidor de la Proteasa (IP); el 10% con 3 ITIAN y entre un 7-8% con un ITIAN, un IP y un ITINN (Tabla 10)

<b>Tratamiento antiretroviral al inicio del tratamiento VHC</b>	<b>No Respuesta Viral Sostenida</b>	<b>Respuesta Viral Sostenida</b>	<b>Total</b>
<b>No tratado</b>	139(14,4)	105 (16,8)	244 (15,3)
<b>AN</b>	107 (11,1)	66 (10,6)	173 (10,9)
<b>AN + IP</b>	277 (28,7)	156 (25)	433 (27,2)
<b>AN + NAN</b>	357 (37)	230 (36,9)	587 (36,9)
<b>AN + IP + NAN</b>	73 (7,6)	53 (8,5)	126 (7,9)
<b>Otros</b>	13 (1,3)	14 (2,2)	27 (1,7)

Tabla 10: Datos del tratamiento antiretroviral al inicio del tratamiento de la infección por el VHC.

A partir de estos resultados se realizó un análisis de regresión logística múltiple para identificar factores pretratamiento que fueran predictivos de una RVS. El modelo incluyó características basales asociadas a la RVS en un análisis previo de regresión logística univariante, como por ejemplo, la presencia de condiciones definitorias de SIDA, la cifra nadir de linfocitos CD4+, el genotipo de VHC y el RNA-VHC. Se incluyó también el tipo de Interferón utilizado (pegilado frente a no pegilado) y dos variables de particular interés en esta población como fueron la presencia de fibrosis avanzada y el consumo de más de 50 gramos de alcohol diarios.



En este análisis resultaron estar asociadas a la obtención de la RVS el genotipo del VHC 2 ó 3, el nivel de ARN-VHC <500 000 copias y el estadio de fibrosis (Tabla 11),.

Variable dependiente (N=891)	OR	IC 95%	P
<b>Tipo de IFN</b>			
Alfa2a/2b	1,00	-	-
Pegilado alfa2b	1,32	(0,81; 2,13)	0,263
Pegilado alfa2a	1,59	(0,99; 2,56)	0,054
<b>Categoría clínica CDC (A/B vs C)</b>	1,37	(0,94; 2,02)	0,105
<b>Nadir CD4</b>	1,00	(1; 1)	0,949
<b>Genotipo VHC 2-3</b>	4,94	(3,61; 6,76)	<0,001
<b>ARN-VHC &lt; 500.000</b>	1,59	(1,16; 2,18)	0,004
<b>Estadío de fibrosis &lt;=F2</b>	1,89	(1,38; 2,59)	<0,001
<b>Alcohol nunca/antes</b>	2,11	(0,96; 4,64)	0,063

Tabla 11: Análisis univariante para la identificación de variables predictivas de RVS.

El modelo final de regresión logística multivariante confirmó que estas 3 variables estaban independientemente asociadas con una probabilidad aumentada de responder al tratamiento de la Hepatitis C, a saber: los genotipos 2 ó 3 del VHC (OR, 4.82; 95% CI, 3.53-6.58; P<.001), el RNA del VHC <500 000 UI/mL (OR, 1.60; 95% CI, 1.17-2.19;

$P=0.003$ ), y la ausencia de fibrosis avanzada (OR, 1.91; 95% CI, 1.40-2.62;  $P<0.001$ ).

Variable dependiente (N=891)	OR	IC 95%	P
<b>PEG 2b/2a vs. Alfa2a/2b</b>	1,46	(0,93; 2,28)	0,100
<b>Categoría clínica CDC (A/B vs C)</b>	1,36	(0,92; 1,99)	0,120
<b>Nadir CD4</b>	1,00	(1; 1)	0,940
<b>Genotipo VHC 2-3</b>	4,82	(3,53; 6,58)	<0,001
<b>ARN-VHC &lt; 500.000</b>	1,60	(1,17; 2,19)	0,003
<b>Estadio de fibrosis ≤F2</b>	1,91	(1,4; 2,62)	<0,001
<b>Alcohol nunca/antes</b>	2,15	(0,98; 4,72)	0,057

Tabla 12: Análisis de regresión logística multivariante para la identificación de variables predictivas de RVS.

## 2.- Eventos

### 2.1.- Descompensación hepática (Tabla 13)

Tras una mediana de seguimiento de 62.0 (IQR, 41.9 – 80.7) meses en los no respondedores y 56.9 (IQR, 41.6 – 79.9) meses en los respondedores ( $p= 0.204$ ), se encontró una frecuencia y un porcentaje (por 100 personas-años) significativamente más altos de descompensación hepática, hepatocarcinoma y necesidad de trasplante hepático en los no respondedores, comparado con los respondedores.

CARACTERÍSTICA	No RVS	RVS	P
<b>N</b>	973	626	
<b>Nº de visitas</b>	10 (7;14)	10 (6;13)	0,064
<b>Tiempo de seguimiento</b>	62 (41,9; 80,7)	56,9 (41,6; 79,9)	0,204
<b>Descompensación hepática</b>	113 (11,6)	6 (1)	<0,001
<b>Hepatocarcinoma</b>	28 (2,9)	3 (0,5)	0,001
<b>Incluido en lista THO</b>	34 (3,5)	10 (1,6)	0,024
<b>Sometido a THO</b>	21 (2,2)	4 (0,6)	0,017

Tabla 13: Eventos hepáticos en las diferentes cohortes.

## 2.2.- Progresión a SIDA (tabla 14).

Encontramos una frecuencia y un porcentaje más altos de eventos definitorios de SIDA en los no respondedores que en los respondedores.

Los eventos se dividieron entre eventos de categoría B del CDC y eventos de categoría C del CDC, siendo en el tiempo de seguimiento indicado, la incidencia mayor para las dos categorías en el grupo de no respondedores de forma estadísticamente significativa.

Se encontraron 41 eventos definitorios de SIDA en los no respondedores, siendo los más frecuentes la neumonía recurrente (n=11), la tuberculosis (n=6), la candidiasis esofágica (n=5), la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (n=5) y cáncer de cérvix invasivo (n=5). En cambio, se encontraron tan sólo 9 eventos definitorios de SIDA entre los respondedores, siendo el más frecuente la neumonía recurrente (n=4).

CARACTERÍSTICA	No RVS	RVS	P
N	973	626	
Nº de visitas	10 (7;14)	10 (6;13)	0,064
Tiempo de seguimiento	62 (41,9; 80,7)	56,9 (41,6; 79,9)	0,204
Nueva enfermedad B desde la última revisión	63 (6,5)	20 (3,2)	0,004
Candidiasis orofaríngea	15 (1,5)	3 (0,5)	
Displasia cervical (moderada,	4 (0,4)	1 (0,2)	

grave) o carcinoma de cérvix			
Herpes zoster (al menos dos episodios o más de 1 dermatoma)	4 (0,4)	3 (0,5)	
Leucoplaquia oral vellosa	1 (0,1)	1 (0,2)	
Listeriosis	0 (0)	1 (0,2)	
Neuropatía periférica	2 (0,2)	2 (0,3)	
Púrpura trombocitopénica idiopática	2 (0,2)	0 (0)	
Síntomas constitucionales > 1 mes (como fiebre o diarrea)	8 (0,8)	1 (0,2)	
Otras	27 (2,8)	7 (1,1)	
Nueva enfermedad C desde la última revisión	41 (4,2)	9 (1,4)	0,002
Candidiasis esofágica	5 (0,5)	2 (0,3)	
Carcinoma invasivo de cérvix	5 (0,5)	0 (0)	
Criptococosis extrapulmonar	2 (0,2)	0 (0)	
Encefalopatía por VIH	1 (0,1)	0 (0)	
Linfoma inmunoblástico o equivalente	1 (0,1)	0 (0)	
Infección por MAI o M kansasii diseminada o extrapulmonar	0 (0)	1 (0,2)	
Tuberculosis pulmonar	5 (0,5)	0 (0)	

Tuberculosis extrapulmonar o diseminada	1 (0,1)	1 (0,2)	
Neumonía por P jiroveci	2 (0,2)	0 (0)	
Neumonía recurrente	11 (1,1)	4 (0,6)	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	5 (0,5)	0 (0)	
Sepsis recurrente por Salmonella no typhi	0 (0)	1 (0,2)	
Wasting syndrome (síndrome de desgaste)	2 (0,2)	0 (0)	
Otras	1 (0,1)	0 (0)	

Tabla 14: Evolución a SIDA.

### 2.3.- Eventos clínicos no asociados a hepatopatía ni a VIH (tabla 15 y 16).

Se presentan los datos del análisis incluyendo todos los pacientes y clasificados de acuerdo a la respuesta al tratamiento que motivó su inclusión en la cohorte. Los resultados excluyendo los pacientes retratados y reclasificando a los pacientes retratados de acuerdo a la respuesta al último tratamiento no modificaron los resultados del estudio. En los pacientes sin RVS se observó una mayor incidencia de desarrollar insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus e infecciones no asociadas a VIH. Por el contrario la incidencia de infarto agudo de miocardio fue mayor en los pacientes con RVS. La incidencia en el resto de eventos clínicos no fue significativamente diferente en los dos grupos.

	No RVS	RVS	Total
<b>Eventos cardiovasculares</b>			
Sin evento	981 (95)	556 (93,9)	1537 (94,6)
Coronarios: IAM	19 (1,8)	22(3,7)*	41 (2,5)
Coronarios: Angina	8 (0,8)	2 (0,3)	10 (0,6)
Cerebrales: AIT	2 (0,2)	3 (0,5)	5 (0,3)
Cerebrales: Déficit isquémico reversible	2 (0,2)	0 (0)	2 (0,1)
Cerebrales: Infarto establecido	3 (0,3)	4 (0,7)	7 (0,4)
Cerebrales: enfermedad Cerebro-vascular asintomática	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,1)
Enfermedad arterial periférica	7 (0,7)	2 (0,3)	9 (0,6)
Insuficiencia cardiaca	4 (0,4)	1 (0,2)	5 (0,3)
Hipertensión pulmonar primaria	5 (0,5)	1 (0,2)	6 (0,4)
Isquemia mesentérica	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)
Diseccción aórtica	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,1)
Total	1033 (100)	592 (100)	1625 (100)
<b>Eventos renales</b>			
Sin evento	1005 (97,3)	586 (99)*	1591 (97,9)
Insuficiencia renal crónica	25 (2,4)	5 (0,8)*	30 (1,8)
Inicio de hemodiálisis o diálisis peritoneal	3 (0,3)	1 (0,2)	4 (0,2)
Total	1033 (100)	592 (100)	1625 (100)
<b>Eventos óseos</b>			
Sin evento	1001 (96,9)	568 (95,9)	1569 (96,6)
Necrosis ósea avascular	5 (0,5)	5 (0,8)	10 (0,6)
Fractura ósea de Columna vertebral	5 (0,5)	0 (0)	5 (0,3)
Fractura de huesos largos	22 (2,1)	19 (3,2)	41 (2,5)
Total	1033 (100)	592 (100)	1625 (100)
<b>Eventos metabólicos</b>			
Sin evento	955 (92,4)	572 (96,6)*	1527 (96,6)
Diabetes mellitus	78 (7,6)	20 (3,4)*	98 (6)
Total	1033 (100)	592 (100)	1625 (100)
<b>Tumores no SIDA</b>			
Sin evento	967 (93,6)	561 (94,8)	1528 894)

Ano	6 (0,6)	2 (0,3)	8 (0,5)
Cabeza y cuello	4 (0,4)	3 80,5)	7 (0,4)
Cerebro	3 (0,3)	0 (0)	3 (0,2)
Colorectal	6 (0,6)	0 (0)	6 (0,4)
Esófago	1 (0,1)	1 (0,2)	2 (0,1)
Estómago	2 (0,2)	0 (0)	2 (0,1)
Linfoma de Hodgkin	2 (0,2)	2 (0,3)	4 (0,2)
Mama	5 (0,5)	0 (0)	5 (0,3)
Otro hematológico no SIDA	1 (0,1)	1 (0,2)	2 (0,1)
Pene	2 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,2)
Piel no melanoma	5 (0,5)	0 (0)	5 (0,3)
Próstata	1 (0,1)	1 (0,2)	2 (0,2)
Pulmón	7 (0,7)	5 (0,8)	12 (0,7)
Sarcoma	1 (0,1)	2 (0,3)	3 (0,2)
Vagina/vulva	6 (0,6)	1 (0,2)	7 (0,4)
Otro	14 (1,4)	12 (2)	26 (1,6)
Total	1033 (100)	592 (100)	1625 (100)
<b>Infecciones no VIH</b>			
Sin evento	971 (94)	574 (97)*	1545 (95,1)
Sepsis con hospitalización	62 (6)	18 (3) *	80 (4,9)
Total	1033 (100)	592 (100)	1625 (100)

Tabla 15: Eventos clínicos no asociados a hepatopatía ni a VIH. \*p<0.05.

Eventos	Frecuencia de eventos n (%)			Tasa de eventos/100 pacientes-año (95%IC)		
	No SVR n=1033	SVR n=592	p*	No SVR	SVR	p**
Eventos cardiovasculares	52 (5)	36 (6,1)	.369	0,98 (0,73-1,28)	1,17 (0,82-1,63)	.319
Eventos renales	28 (2,7)	6 (1)	.021	0,52 (0,35-0,76)	0,19 (0,007-0,42)	.013
Eeventos óseos	32 (3,1)	24 (4,1)	.309	0,60 (0,41-0,85)	0,78 (0,50-1,16)	.164
Eventos metabólicos	78 (7,6)	20 (3,4)	.001	1,49 (1,18-1,86)	0,65 (0,39-1)	.001
Tumores no SIDA	66 (6,4)	31 (5,2)	.345	1,24 (0,96-1,58)	1,01 (0,69-1,43)	.684
Infecciones no VIH	62 (6)	18 (3)	.008	1,17 (0,89-1,50)	0,58 (0,34-0,92)	.045

Tabla 16: Frecuencia y tasa de eventos clínicos no asociados a hepatopatía ni a VIH.

p\*: Test de Chi2 p de Pearson. p\*\*: test de Gray para incidencia acumulativa.



#### *2.4.- Mortalidad (Tablas 17-19)*

En cuanto a la mortalidad, fallecieron un total de 98 pacientes. Noventa (9.2%) en el grupo de no respondedores y 8 (1.3%) en el grupo de respondedores, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a las causas de fallecimiento, la hepatopatía, con 55 casos, fue la primera causa de muerte en el grupo de no respondedores (5.7%), hubo 5 muertes de causa SIDA (0.5%) en este mismo grupo y 27 (2.8%) muertes por otras causas no relacionadas con hepatopatía ni con SIDA entre las cuales las más frecuentes fueron los tumores no definitorios de SIDA (n=7), los eventos cardiovasculares (n=6) y las infecciones bacterianas (n=6).

En el grupo de respondedores, se produjeron 3 muertes por hepatopatía (0.5%), ninguna por causa SIDA y 5 (0.8%) por causa no relacionada con hepatopatía ni con SIDA, incluyendo 2 muertes debidas a tumores no definitorios de SIDA y 1 por evento cardiovascular.

Se encontró por lo tanto una frecuencia y un porcentaje significativamente más elevados de muertes totales, muertes relacionadas con enfermedad hepática, muertes no relacionadas con enfermedad hepática y muertes no relacionadas ni con enfermedad hepática ni con SIDA en los no respondedores comparados con los respondedores.

	Frecuencia de eventos N (%)			Tasa de eventos/100 personas-año (95% IC)		
Evento	No RVS (N=973)	RVS (N= 626)	p	No RVS	RVS	P Log Rank test
<b>Pérdidas de seguimiento</b>	114 (11.7)	56 (8.9)	0.079	2.32 (1.89-2.75)	1.82 (1.35-2.3)	0.139
<b>Fallecido</b>	90 (9,2)	8 (1,3)	<0,001	1.82 (1.45-2.20)	0.26 (0.08-0.44)	<0.001
<b>Causa de fallecimiento</b>						
Hepatopatía	55 (5,7)	3 (0,5)	<0.001	1.11 (0.82-1.41)	0.10 (0.00-0.21)	<0.001
Causas no hepáticas	32 (3.3)	5 (0.8)	0.001	0.65 (0.42-0.87)	0.16 (0.02-0.30)	0.002
Sida	5 (0,5)	0 (0)	0.072	0.10 (0.01-0.19)	0	0.071
Otra causa	27 (2,8)	5 (0,8)	0.006	0.55 (0.34-0.75)	0.16 (0.02-0.30)	0.002
Desconocido	3 (0,3)	0 (0)				

Tabla17: Causas de muerte.

Muertes Causa SIDA (N=5)	No RVS	RVS
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	2	0
Criptococosis	1	0
Neumonía recurrente	1	0
Cáncer de cérvix invasivo	1	0

Tabla 18: Muertes de causa SIDA.

Muertes otra causa (n=32)	No RVS	RVS
Neoplasias no SIDA	7	2
Adenocarcinoma gástrico estadio IV.	1	0
Cáncer de pulmón	2	0
Carcinoma indiferenciado de origen desconocido	1	0
Leucemia	0	1
Linfoma Hodgking diseminado	1	0
Neoplasia canal anal	2	0
Sarcoma pleuropulmonar	0	1
Eventos Cardiovasculares	6	1

IAM	3	1
Isquemia mesentérica	2	0
Hemorragia subaracnoidea	1	0
<b>Infección bacteriana</b>	6	0
Neumonía bacteriana	3	0
Endocarditis bacteriana mitral y aórtica	1	0
Meningitis neumocócica	1	0
Sepsis de origen urinario	1	0
<b>Muerte traumática</b>	3	0
Accidente tráfico.	1	0
Ahogamiento	1	0
Traumatismo abdominal	1	0
<b>Muerte súbita</b>	2	1
<b>Suicidio</b>	1	1
<b>Shock hipovolémico por ulcus duodenal sangrante</b>	1	0
<b>Fracaso renal agudo</b>	1	0

Tabla 19: Causas de muerte no relacionadas ni con hepatopatía ni con SIDA.

### 3.- Curvas de Kaplan-Meier:

#### 3.1.- Muerte

##### 3.1.1.- Muerte por cualquier causa (Figura 10)

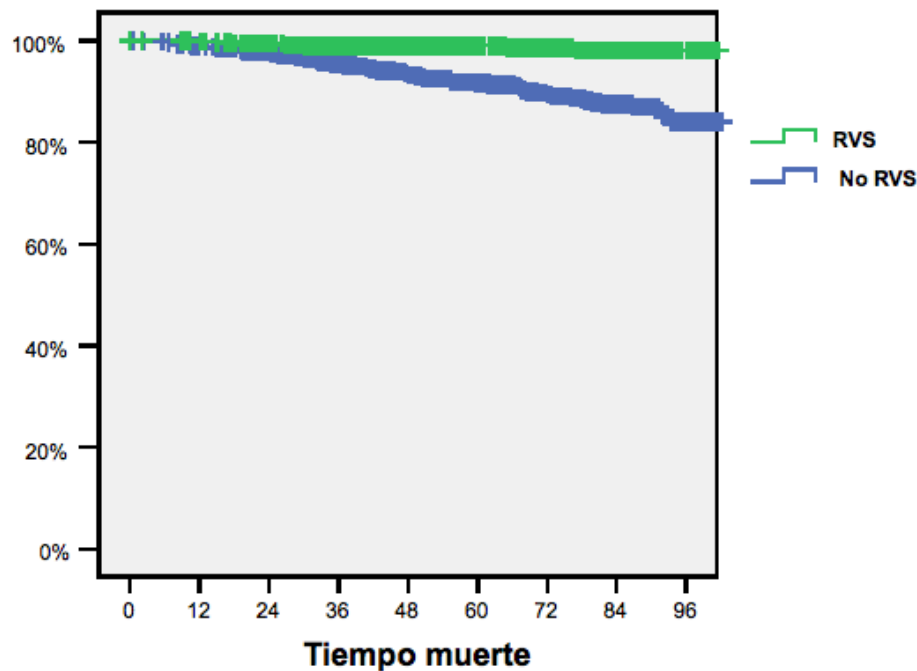


Figura 10: Incidencia de muertes por cualquier causa.

En esta gráfica, realizada según el método de Kaplan Meier, se objetiva como la RVS se asocia a una menor mortalidad global (por cualquier causa) que la no RVS ( $p < 0.001$ ).

##### 3.1.2.- Muerte no hepática (Figura 11).

En el caso de la muerte no hepática, se evidencia también que en el grupo de RVS la incidencia de este tipo de evento es significativamente menor que en el grupo de no RVS. ( $p = 0.002$ ).

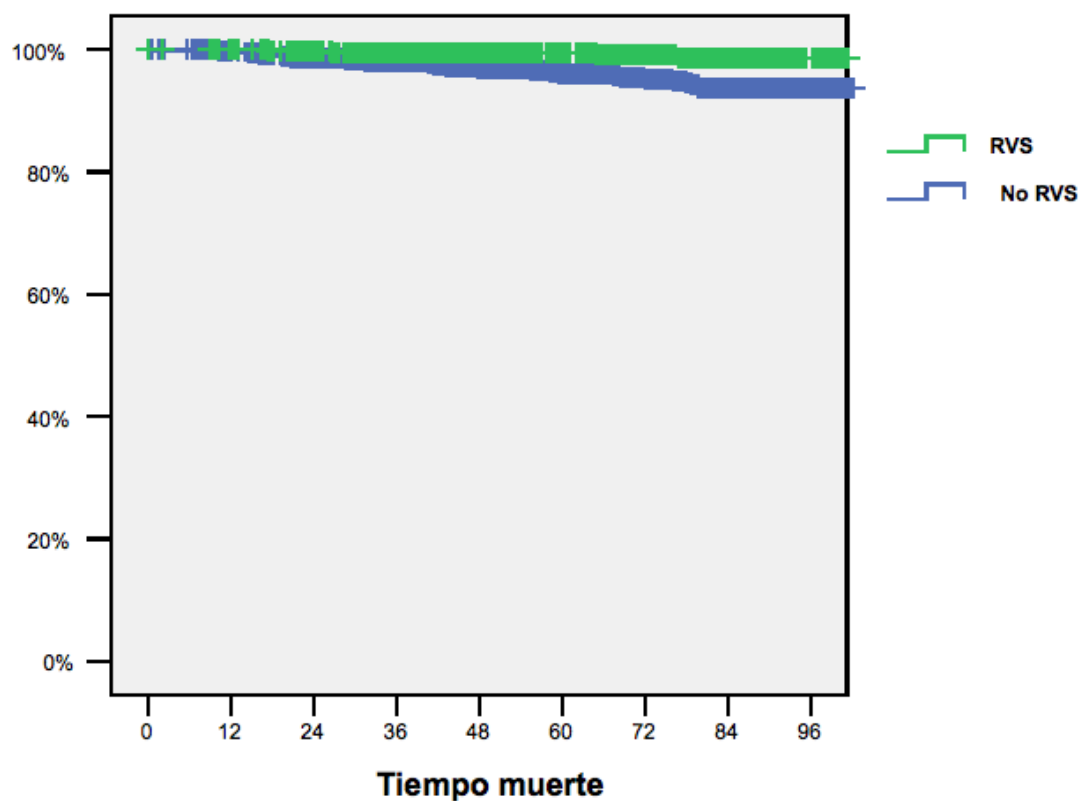


Figura 11: Incidencia de muertes por causa no hepática.

### 3.1.3.- Muerte por causa no hepática ni causa SIDA (Figura 12).

En cuanto a la aparición a lo largo de la evolución de muertes por causas no Sida y no hepáticas, también se objetiva un beneficio ( $p=0.007$ ) en los pacientes respondedores respecto a los no respondedores.

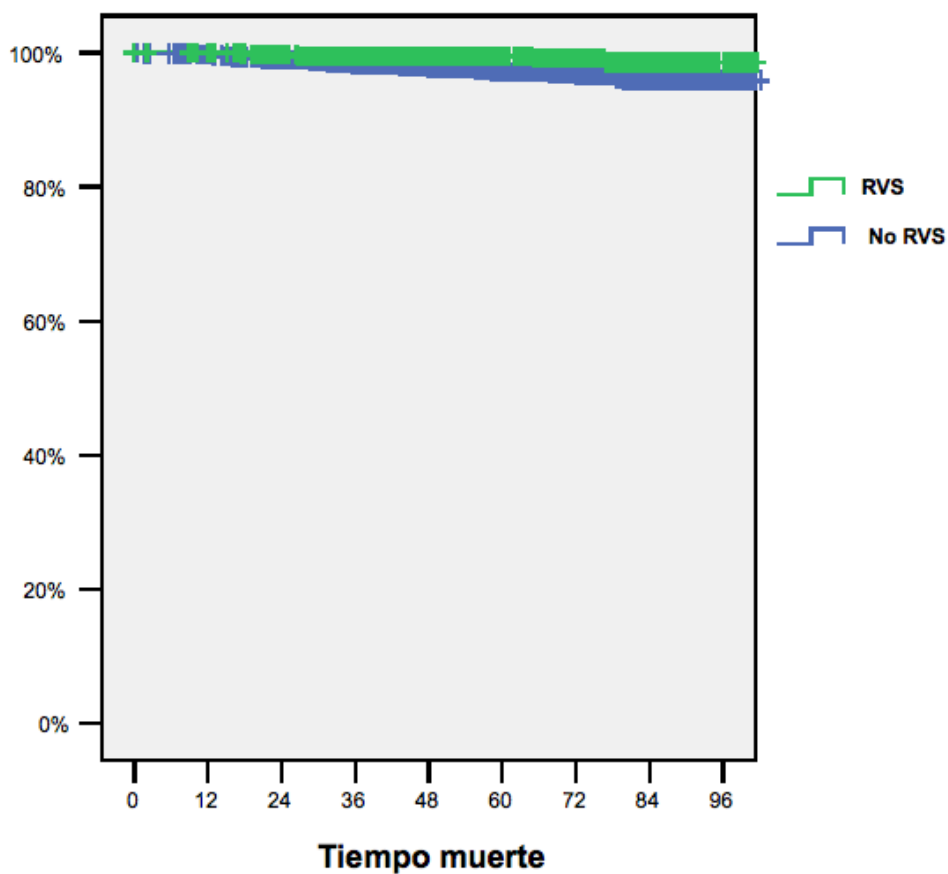


Figura 12: Incidencia de muertes por causa no hepática y no SIDA.

### 3.2.- Evolución de la infección VIH

#### 3.2.1.- Nuevo Evento B (Figura 13)

En lo que respecta a la evolución de la infección por VIH, se ha evidenciado que la aparición de nuevos eventos B en el grupo de RVS es significativamente menor que en el grupo de no RVS ( $p=0.012$ ).

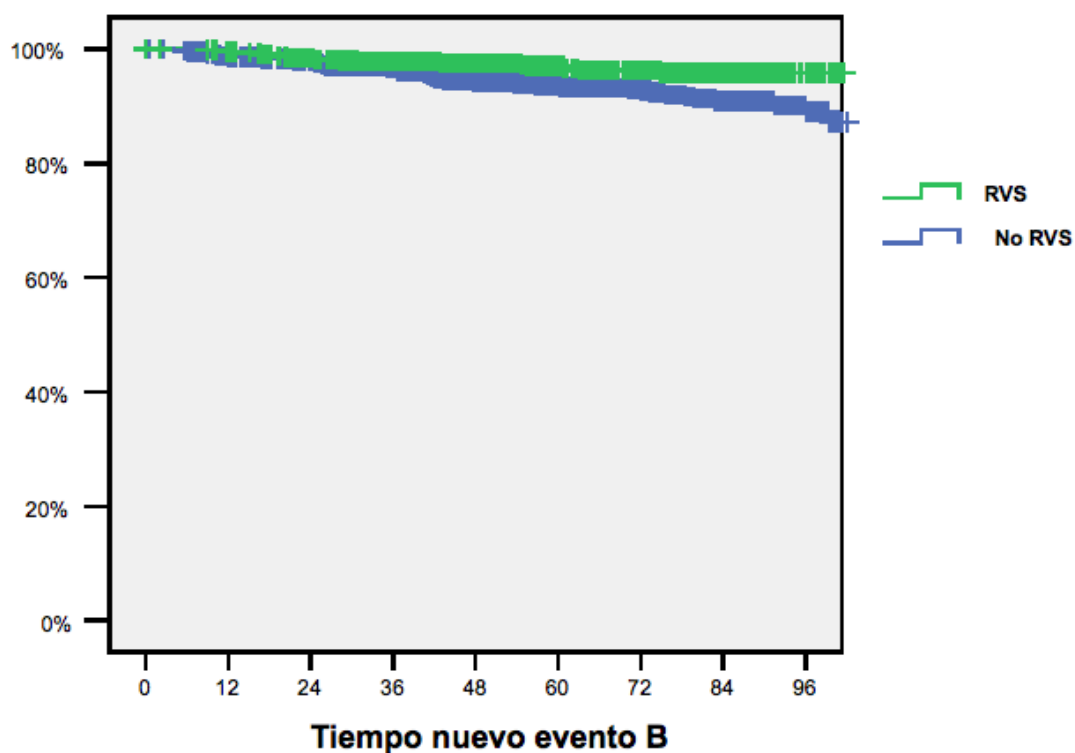


Figura 13: Incidencia de eventos de categoría B del CDC.

### 3.2.2.- Nuevo evento C (Figura 14).

En cuanto a la progresión a SIDA definida como la aparición de un nuevo evento C, se objetiva también en esta curva que el grupo de RVS presenta una mayor supervivencia sin aparición de eventos C que el grupo de no RVS ( $p=0.006$ ).



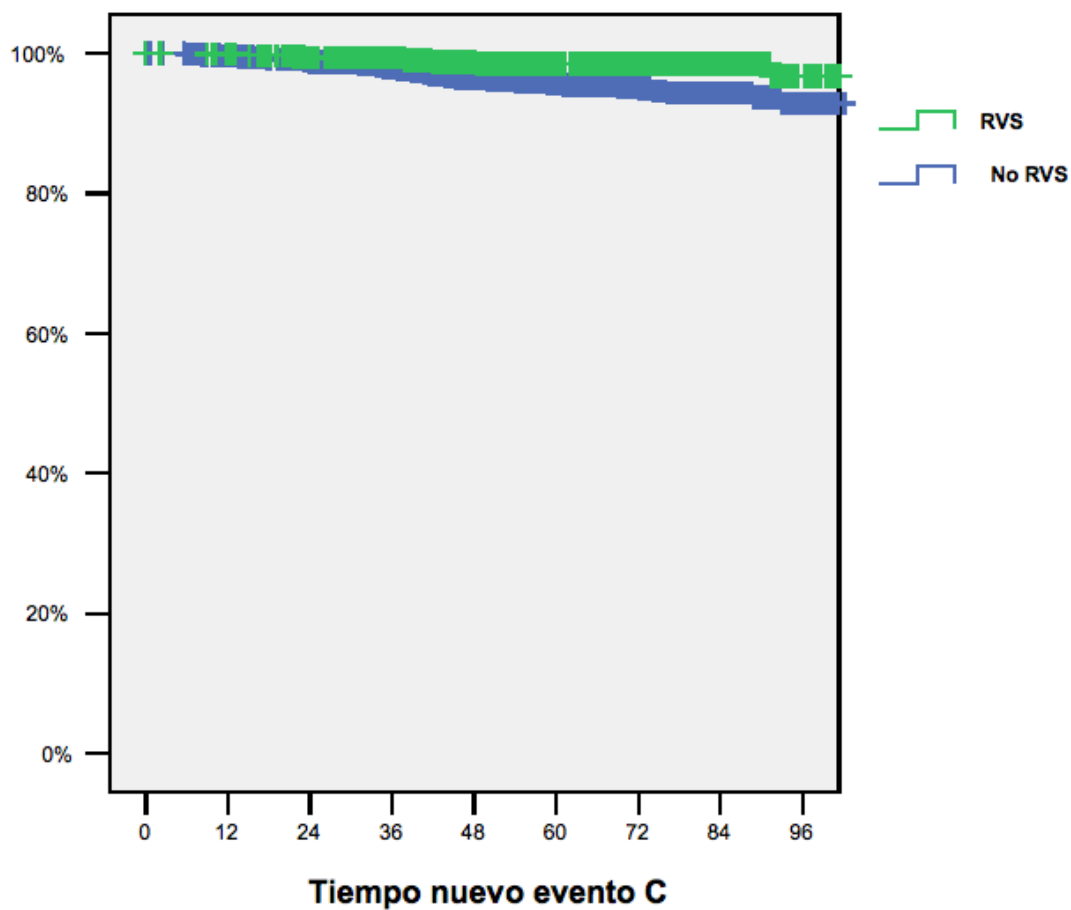


Figura 14: Incidencia eventos de categoría C del CDC.

### 3.2.3.- Evento B/C (Figura 15).

En cuanto a la progresión general de la enfermedad por VIH definida como la aparición en la evolución de un nuevo evento B o C, se objetiva también en esta curva como el grupo de RVS presenta un mayor tiempo de evolución libre de eventos B o C que el grupo de no RVS ( $p < 0.001$ ).

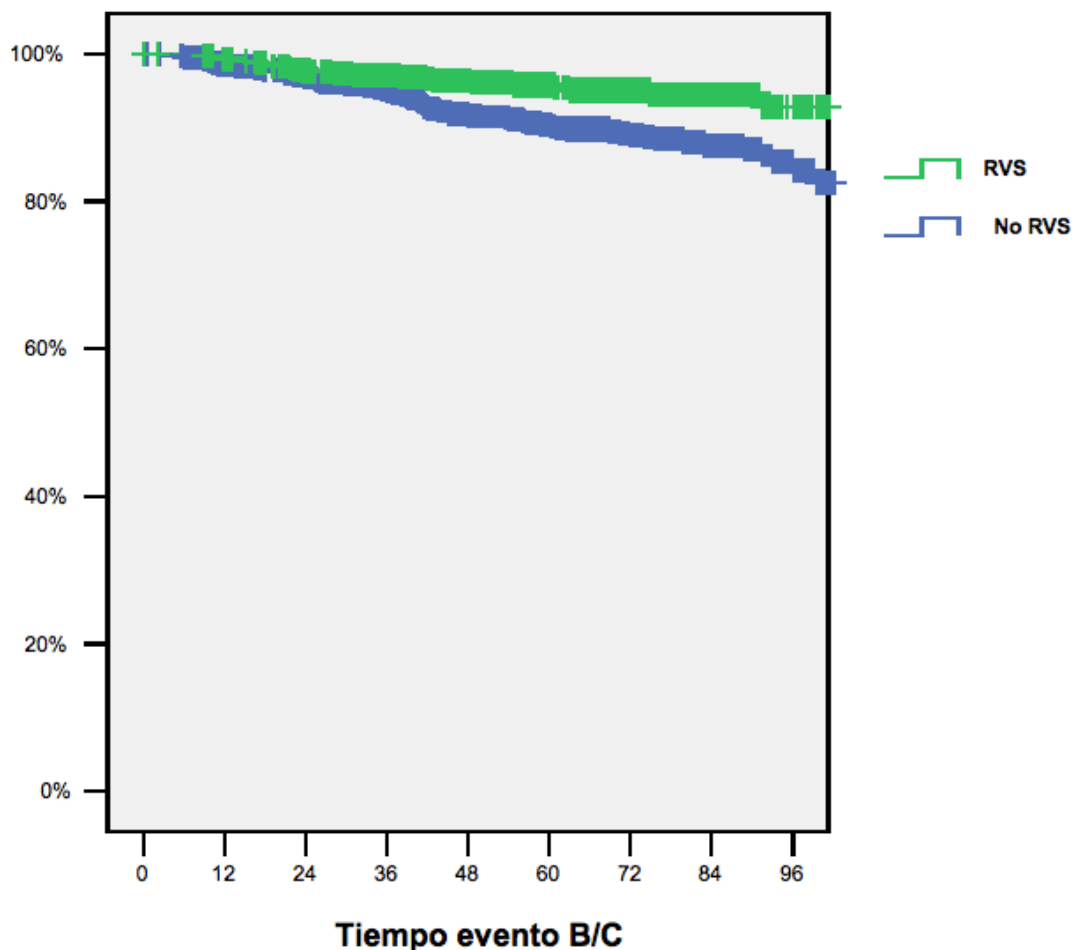


Figura 15: Incidencia de eventos de categoría B o C del CDC.

### 3.2.4.- Eventos C más muerte por SIDA (Figura 16).

Esta misma evolución se objetiva también si tenemos además en cuenta las muertes por causa SIDA. Siendo también evidente en la siguiente gráfica, que si consideramos tanto la presencia de un nuevo evento C como la muerte por SIDA, es decir, la evolución general de la infección VIH, el grupo de RVS presenta una mejor evolución que el grupo de no RVS ( $p=0.004$ ).

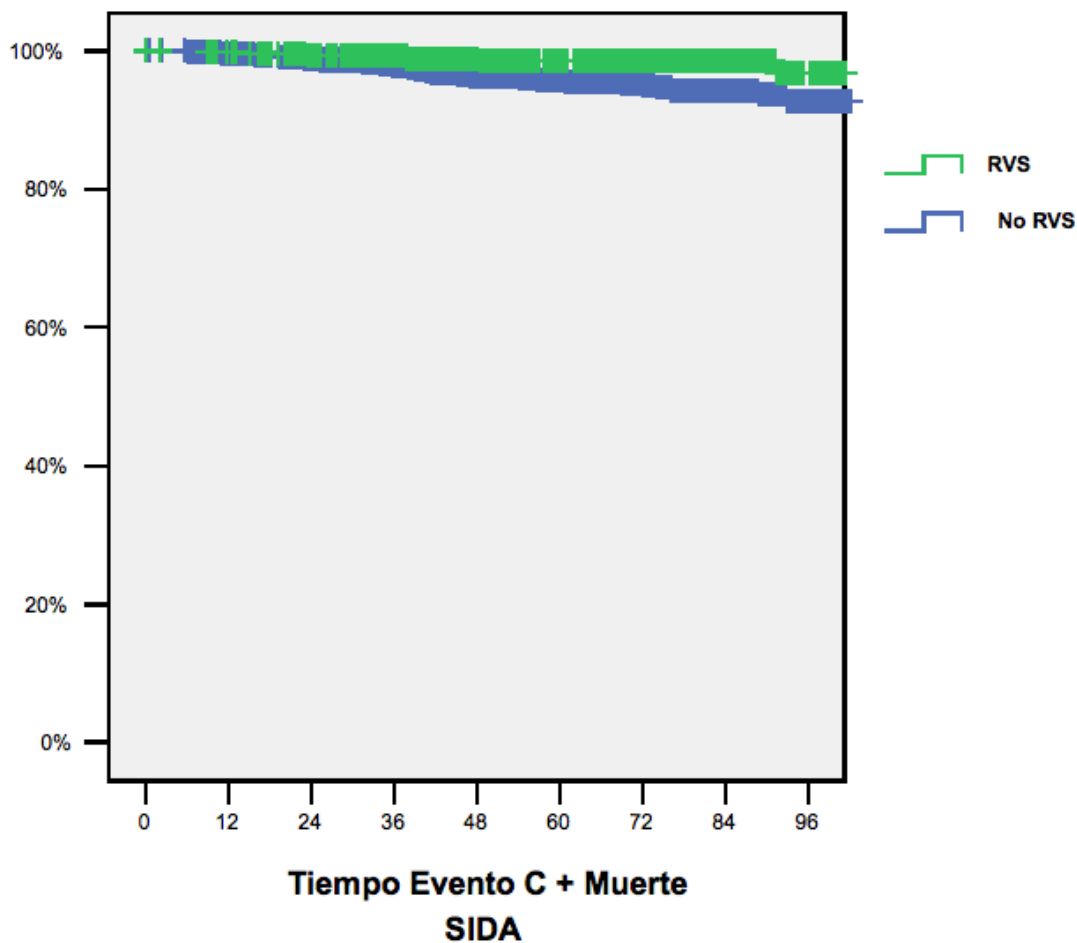


Figura 16: Incidencia eventos de categoría C y muerte SIDA.

### 3.2.5.- Evento C más muerte no relacionada con la enfermedad hepática (Fifura 17)

Si consideramos de forma global la aparición de un nuevo evento C y la muerte de cualquier causa no hepática (SIDA y no SIDA no hepática), se obtienen resultados similares, siendo también en este caso la supervivencia libre de SIDA de los pacientes mayor en el grupo de RVS que en el de no RVS ( $p < 0.001$ ).

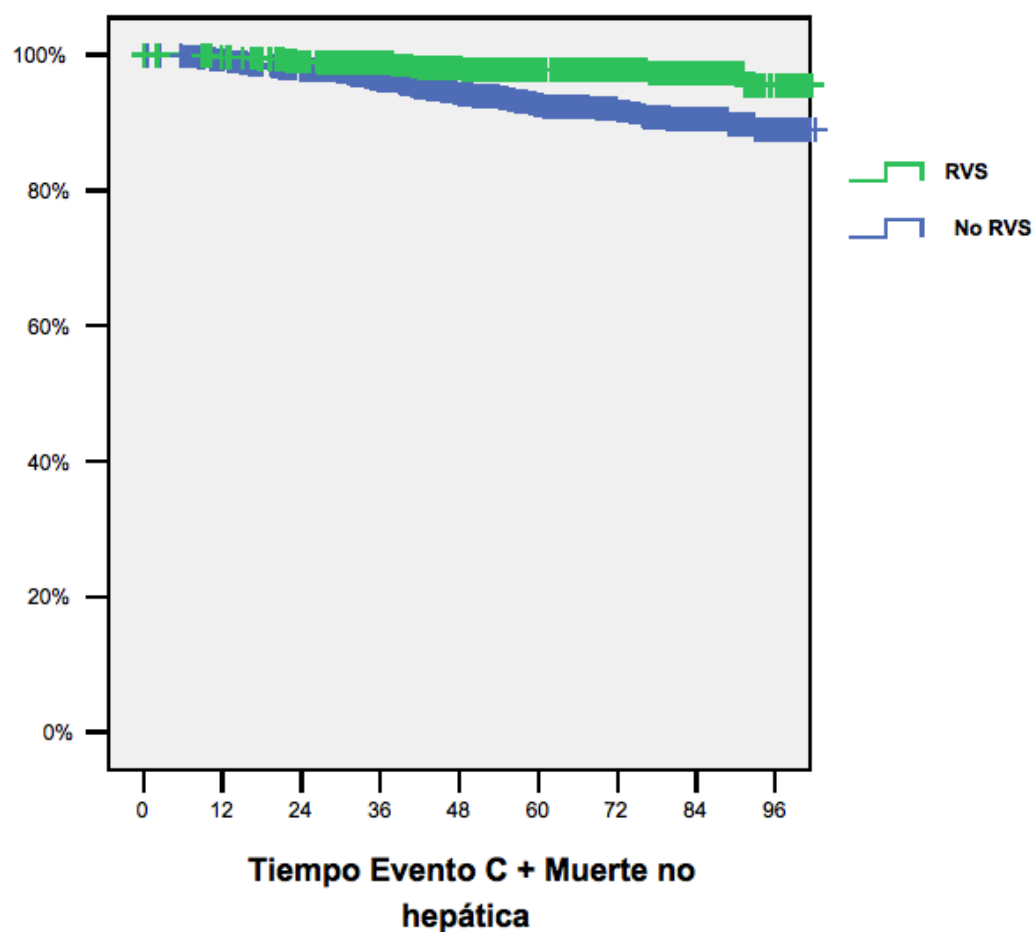


Figura 17: Incidencia de eventos de categoría C del CDC o de muerte de causa no hepática.

### 3.3. Eventos clínicos no relacionados con hepatopatía ni con VIH

#### 3.3.1 Cardiovasculares (Figura 18).

# Cardiovasculares

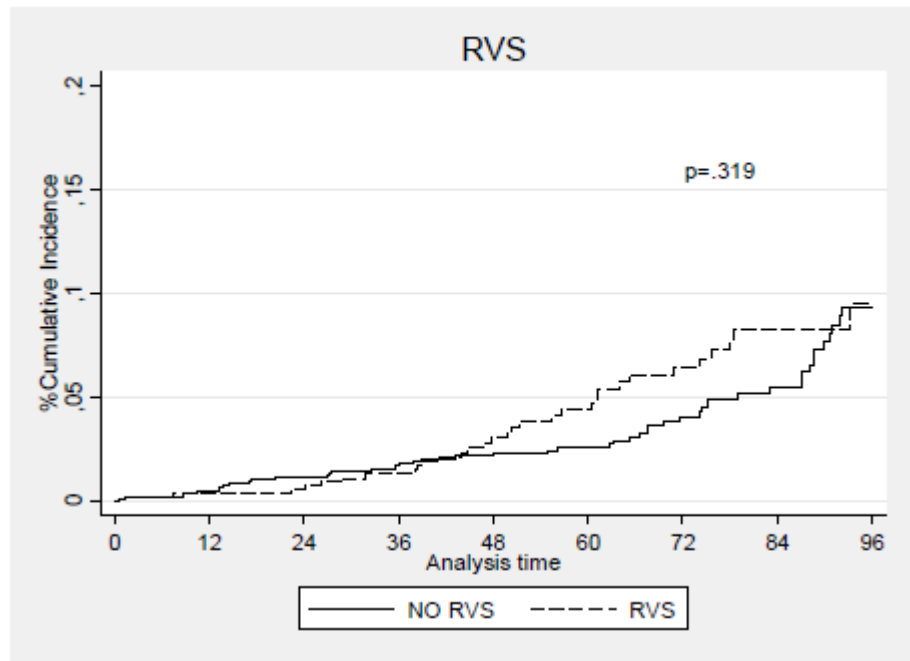


Figura 18: Incidencia acumulada de eventos cardiovasculares.

## 3.3.2 Renales (Figura 19)

# Renales

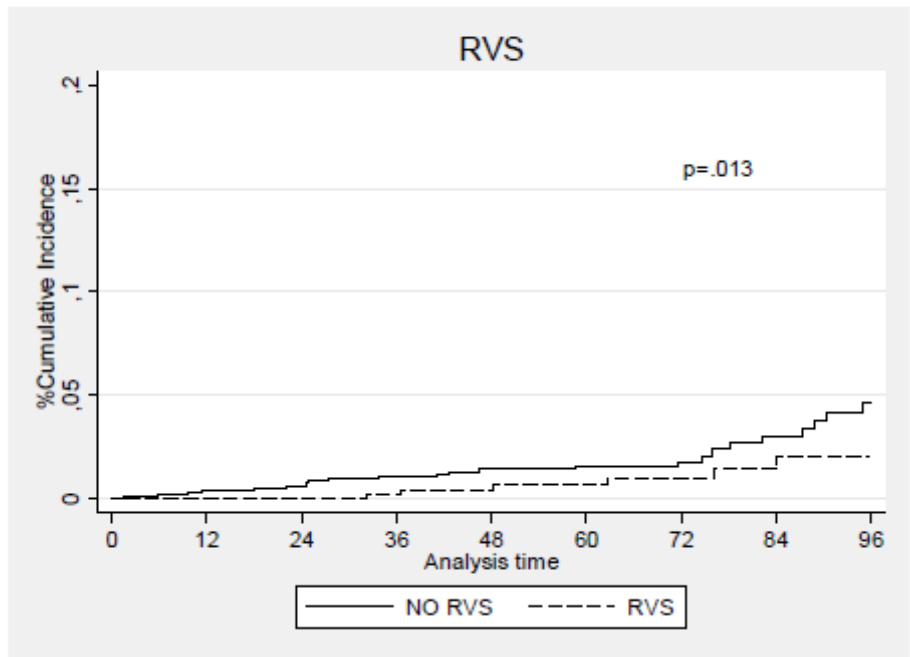


Figura 19: Incidencia acumulada de eventos renales.

3.3.3. Óseos (Figura 20).

Óseos

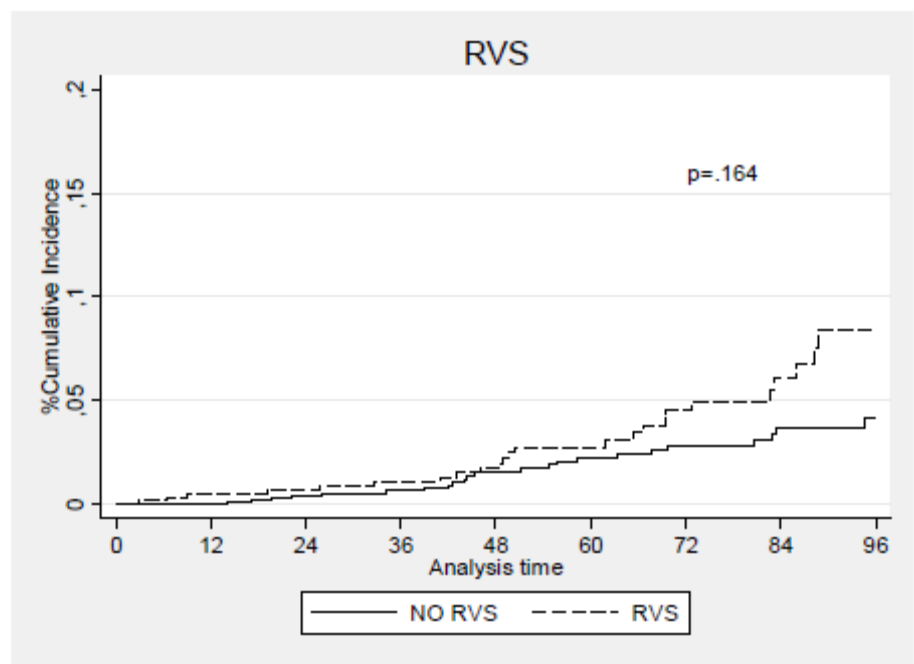


Figura 20: Incidencia acumulada de eventos óseos

3.3.4 Metabólicos (Figura 21).

Metabólicos

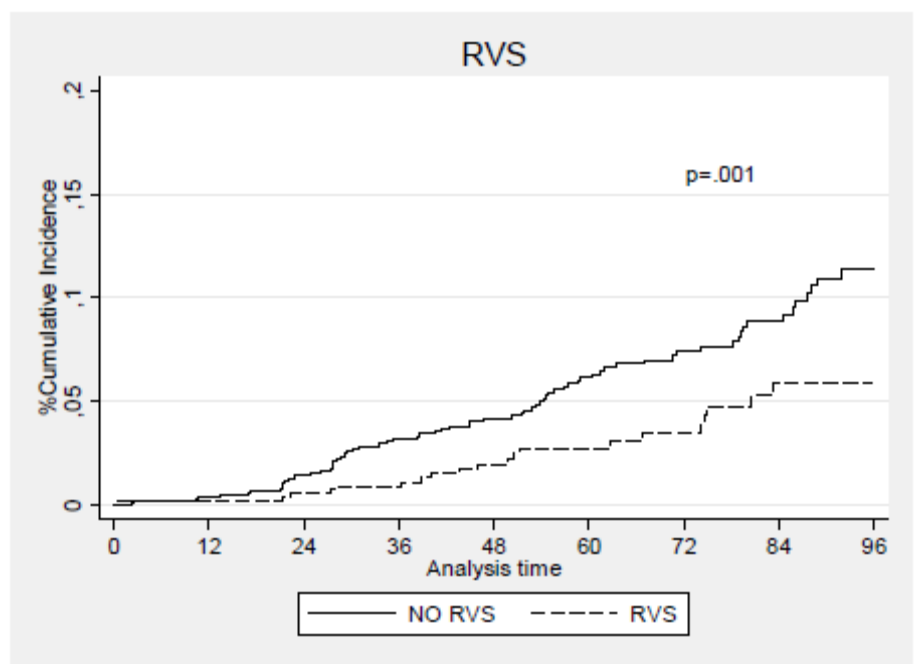


Figura 21: Incidencia acumulada de eventos metabólicos.

3.3.5. Tumores no SIDA (Figura 22)

Tumores no Sida

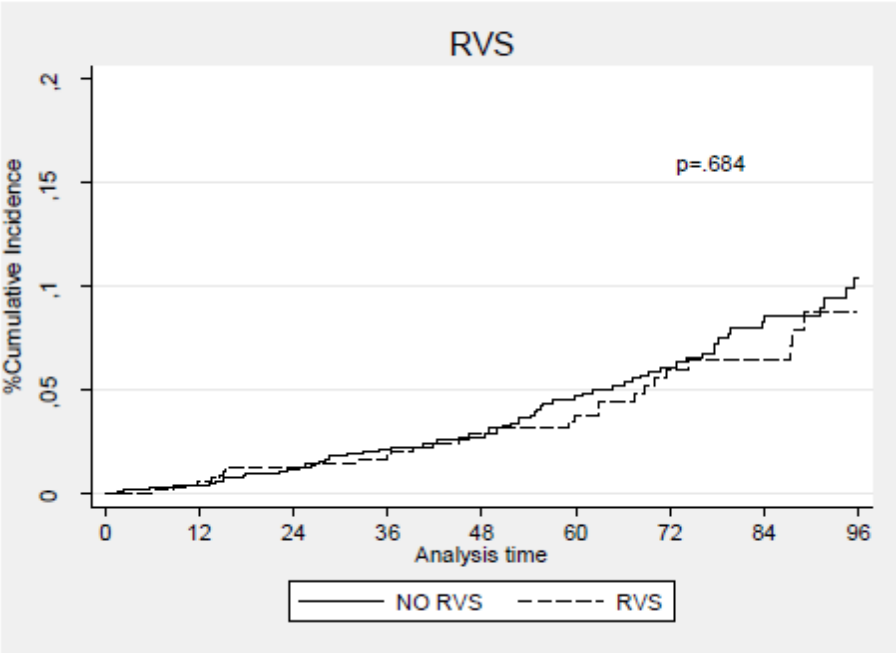


Figura 22: Incidencia acumulada de tumores no SIDA.

3.3.6 Infecciones no asociadas a VIH (Figura 23).

Infecciones no VIH

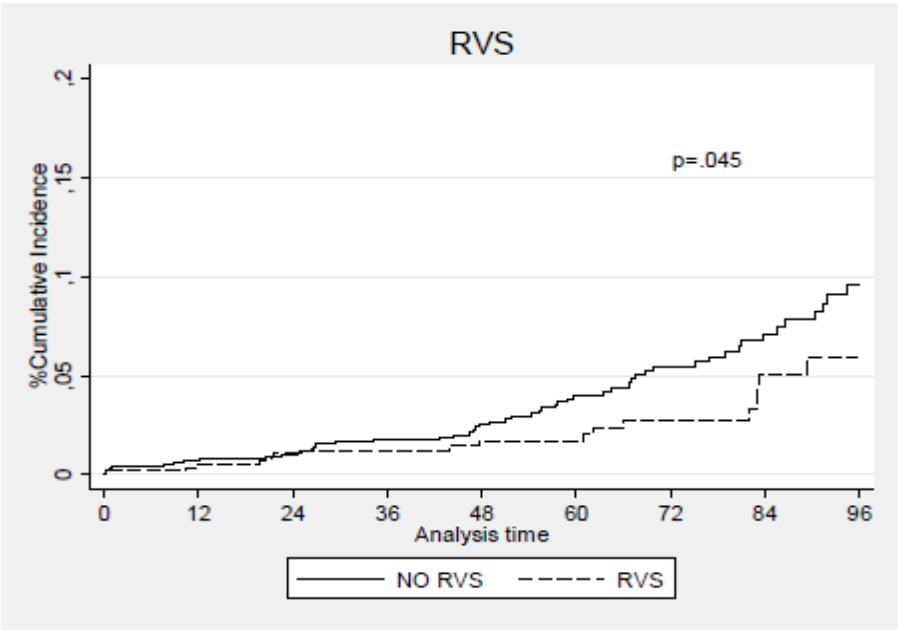


Figura 23: Incidencia acumulada de infecciones no asociadas a VIH.

## **4.- Regresión de COX**

### **4.1.- Regresión de COX univariante para Respuesta Viral Sostenida:**

Se aplicó un análisis estadístico con regresión de Cox con el fin de cuantificar la posible asociación existente entre la respuesta obtenida al tratamiento del VHC y el desarrollo de nuevos eventos definitorios de SIDA, eventos relacionados con la hepatopatía, así como de muertes no relacionadas con la hepatopatía y de muertes no relacionadas con hepatopatía ni con SIDA.

Al aplicar un análisis de COX univariante para la RVS, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 20).



Variable dependiente	HR	IC 95%	P
<b>Muerte por cualquier causa</b>	7,00	(3,4; 14,43)	<0,001
Muerte por hepatopatía	11,27	(3,52; 36,02)	<0,001
<b>Muerte por SIDA</b>	45,46	(0,03; 76458)	0,314
<b>Muerte otras causas</b>	3,42	(1,32; 9)	0,011
<b>Muerte NO HEPÁTICA (Sida+Otras causas)</b>	4,08	(1,59; 10)	0,003
Descompensación hepática	12,28	(5,4; 28)	<0,001
Hepatocarcinoma	5,83	(1,77; 19)	0,004
Trasplante hepático	3,21	(1,1; 9)	0,033
<b>Nuevo evento de C</b>	2,86	(1,39; 5,89)	0,004
<b>Evento C + Muerte no hepática</b>	2,98	(1,67; 5,31)	<0,001
<b>Evento C + Muerte SIDA</b>	2,86	(1,39; 5,89)	0,004
<b>EventoB/C</b>	2,08	(1,36; 3,18)	0,001
<b>Cualquier evento hepático</b>	8,80	(4,63; 17)	<0,001

Tabla 20: Regresión de COX univariante para RVS: Variable independiente No RVS.

En esta tabla se objetiva como el hazard ratio de muerte por cualquier causa, muerte no

hepática, muerte no relacionada con hepatopatía ni con SIDA o nuevo evento C es significativamente más alta para los no respondedores que para los respondedores.

Al ajustar los datos por edad, sexo, factor de riesgo de transmisión VIH, categoría del CDC, nadir de CD4+, genotipo VHC, y grado de fibrosis hepática, se encontró que el hazard ratio ajustado para cada uno de estos eventos clínicos era significativamente más alto para los no respondedores en comparación con los respondedores (Tabla 21) .

Evento	Valor crudo			Valor ajustado*		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	P
<b>Nuevo evento definitorio de SIDA</b>	2.86	1.39-5.89	0.004	2.12	1.01-4.47	0.048
<b>Muerte no relacionada con hepatopatía</b>	4.08	1.59-10	0.003	3.09	1.18-8.05	0.021
<b>Muerte no relacionada con hepatopatía ni con SIDA</b>	3.42	1.32-9	0.012	2.77	0.9-8.59	0.077

\*Ajustado por edad, sexo, grupo de riesgo de transmisión VIH (UDVP vs No UDVP), categoría clínica CDC (C vs A/B), fibrosis avanzada (F3-F4 en la biopsia o ratio GOT/plaquetas >2), genotipo (1 y 4 vs 2 y 3).

Tabla 21: Hazard Ratio crudas y ajustadas de los eventos no relacionados con hepatopatía durante el seguimiento para pacientes no respondedores en comparación con respondedores (análisis de regresión de Cox).

Los datos de la regresión de Cox con el fin de cuantificar la posible asociación existente entre la respuesta obtenida al tratamiento del VHC y los eventos no asociados a hepatopatía o a VIH corresponden a un análisis diferente en el que se ha tenido en cuenta los riesgos competitivos, por lo que se presentan de forma separada. A diferencia del análisis de incidencia no se aprecia un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes con RVS. Se mantiene la observación de un menor riesgo de enfermedad renal, metabólica y de infecciones no asociadas a VIH en pacientes con RVS (Tabla 22).

Eventos	HR (IC 95%)	P
Eventos cardiovasculares	1,35 (0,89-2,07)	.162
Eventos renales	0,41 (0,17-0,99)	.047
Eventos óseos	1,49 (0,87-2,52)	.144
Eventos metabólicos	0,47 (0,29- 0,76)	.002
Tumores no SIDA	0,90 (0,59-1,38)	.633
Infecciones no VIH	0,55 (0,32-0,92)	.023

Tabla 22: Análisis univariante con RVS como variable independiente sin ajustar.

#### 4.2.- Regresión de COX multivariante

Al realizar la regresión de COX multivariante con el fin de comparar la importancia relativa de la RVS y del grado de fibrosis en cada evento clínico, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 23):

	HR	IC 95%	P
<b>Muerte por cualquier causa</b>			
No RVS vs RVS	7,76	(2,41; 24,91)	0,001
F3-F4 vs F0-F1-F2	1,66	(0,98; 2,81)	0,059
<b>Muerte por hepatopatía</b>			
No RVS vs RVS	11,85	(1,61; 87,5)	0,015
F3-F4 vs F0-F1-F2	2,09	(0,99; 4,44)	0,055
<b>Muerte por SIDA</b>			
No RVS vs RVS	-	-	-
F3-F4 vs F0-F1-F2	2,61	(0,24; 28,78)	0,434
<b>Descompensación hepática</b>			
No RVS vs RVS	14,56	(3,56; 59,6)	0,000
F3-F4 vs F0-F1-F2	2,32	(1,42; 3,81)	0,001
<b>Hepatocarcinoma</b>			
No RVS vs RVS	-	-	-
F3-F4 vs F0-F1-F2	5,76	(1,24; 26,7)	0,025
<b>Transplante hepático</b>			
No RVS vs RVS	-	-	-
F3-F4 vs F0-F1-F2	14,41	(1,86; 111,64)	0,011
<b>Nuevo evento C</b>			
No RVS vs RVS	3,31	(0,98; 11,16)	0,054
F3-F4 vs F0-F1-F2	1,52	(0,69; 3,35)	0,300
<b>Evento C + muerte no hepática</b>			
No RVS vs RVS	4,15	(1,64; 10,53)	0,003
F3-F4 vs F0-F1-F2	1,27	(0,72; 2,21)	0,407
<b>Evento C + muerte SIDA</b>			
No RVS vs RVS	3,53	(1,05; 11,86)	0,041
F3-F4 vs F0-F1-F2	1,40	(0,64; 3,03)	0,399
<b>Evento B/C</b>			
No RVS vs RVS	1,88	(1; 3,56)	0,052
F3-F4 vs F0-F1-F2	1,38	(0,83; 2,29)	0,216

Tabla 23: Análisis multivariante comparando la importancia relativa de la respuesta viral sostenida y del grado de fibrosis para cada evento clínico.

En esta tabla se objetiva como la muerte por cualquier causa es más dependiente de la RVS que del grado de fibrosis al inicio del tratamiento. De la misma forma, incluso la muerte por hepatopatía también está más influenciada por la consecución de una RVS que por la fibrosis previa. La descompensación hepática se asocia sin embargo independientemente tanto con la RVS como con el grado de fibrosis al inicio del tratamiento.

En cuanto a la infección VIH, se objetiva como la progresión a SIDA junto con la muerte de causa SIDA o la muerte de causa no hepática, es decir la evolución global de la infección VIH se asocia a una RVS independientemente de lo evolucionado de la hepatopatía, representado por el grado de fibrosis hepática.

Para la progresión a hepatocarcinoma o la necesidad de trasplante hepático, en cambio, la asociación es mayor con el grado de fibrosis que con la RVS.

En el análisis multivariante de eventos no asociados a hepatopatía mediante regresión de Cox y ajuste a otras variable, la RVS se asoció con un menor riesgo de eventos renales y metabólicos. A diferencia del análisis univariante no se observó una asociación entre RVS y menor riesgo de infecciones no asociadas a VIH (Tabla 24). Tras el ajuste se observó una tendencia a mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con RVS, pero dicha asociación no fue estadísticamente significativa.

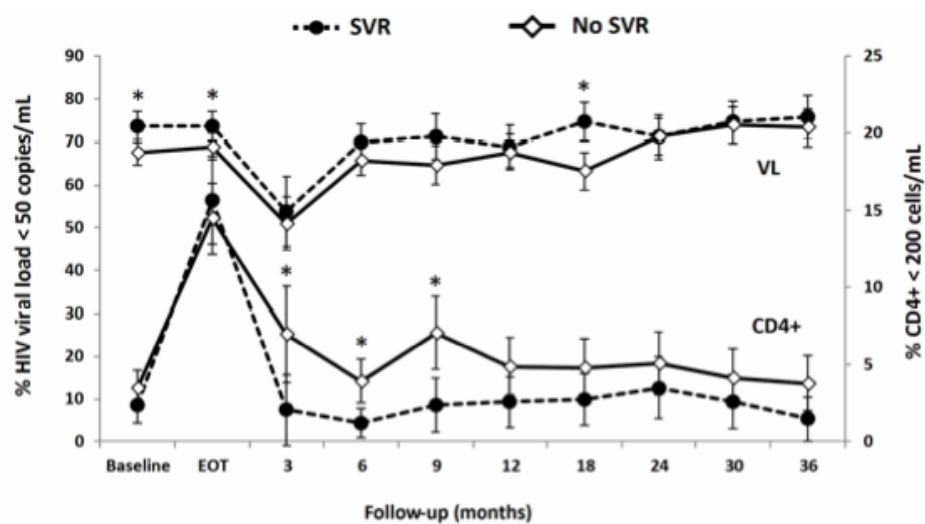
Eventos	HR (IC 95%)	P
Eventos cardiovasculares	1,50 (0,95-2,37)	.083
Eventos renales	0,39 (0,15-1,01)	.052
Eventos óseos	1,36 (0,75-2,47)	.319
Eventos metabólicos	0,49 (0,29-0,82)	.007
Tumores no SIDA	0,90 (0,56-1,44)	.656
Infecciones no VIH	0,65 (0,37-1,16)	.0145

Tabla 24: Análisis multivariante con la RVS como variable independiente ajustada por edad, sexo, eventos SIDA, categoría de transmisión de VIH (UDVP vs no UDVP), nadir de linfocitos CD4+, fibrosis avanzada (FIB4 $\geq$  3,25), genotipo 3, carga viral de VIH basal indetectable y tratamiento antiretroviral.

## ***5.- Estatus inmunoviroológico de los pacientes basalmente, al final del tratamiento del VHC y durante el seguimiento posterior (Fig.24).***

El porcentaje de pacientes con carga viral de VIH <50 copias/mL fue puntualmente mayor en el grupo de respondedores en comparación con el grupo de no-respondedores, concretamente al inicio del estudio, al final del tratamiento y a los 18 meses de seguimiento postratamiento.

El porcentaje de pacientes con cifra de linfocitos CD4+<200 cels/mL no fue significativamente diferente entre los respondedores y los no respondedores al inicio y al final del tratamiento. Siin embargo, durante el periodo de seguimiento se observa que una proporción más elevada de no respondedores que de respondedores tenían una cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica de <200 cels/mL, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en los meses 3, 6 y 9 tras la suspensión del tratamiento.



#### Studied

Viral Load	1560	1480	388	1175	723	841	828	744	719	682
CD4+	1591	1511	403	1204	748	861	842	765	739	693

Figura 24: Gráficas de evolución del porcentaje de pacientes con cifras de linfocitos CD4+ < 200 cels/mL y de paciente con CV < 50 copias/mL.

**DISCUSIÓN.**



En nuestro estudio evaluamos la evolución clínica de 1599 pacientes con coinfección por el VIH y el Virus de la hepatitis C tratados con interferón y ribavirina. Estos pacientes fueron separados en dos cohortes, según su respuesta al tratamiento de la infección por el VHC, y seguidos durante un periodo de 5 años aproximadamente tras dicho tratamiento. Los objetivos principales del trabajo fueron comparar la evolución global de la infección por VIH y de la mortalidad global y por causa no hepática de estos pacientes según el grupo de respuesta al que perteneciesen.

Nos planteamos como pregunta principal, si la erradicación del VHC en pacientes coinfectados con el VIH mejora favorablemente la historia natural y la morbi-mortalidad del VIH no relacionada con la enfermedad hepática.

Por primera vez, que conozcamos, mostramos en pacientes coinfectados la asociación entre la erradicación de la infección por VHC y una progresión/evolución más favorable de la infección por VIH.

En segundo lugar, en base a la observación de nuestro primer trabajo con 711 pacientes tratados, donde el descenso de mortalidad global asociado a la RVS no era completamente explicado por el descenso en mortalidad de causa hepática y donde observamos una tendencia a la disminución de mortalidad de causa no hepática asociada a la erradicación del VHC tras sólo 20 meses de seguimiento (1,29 vs 0,23 muertes por 100 pacientes/año,  $p=0.075$ ), nos planteamos la cuestión de que con una mayor observación (número de pacientes y/o años observados por paciente) dicha asociación podría mostrarse significativa [42]□.

También por primera vez nuestro estudio muestra el beneficio de la erradicación del VHC sobre la morbimortalidad de causa no hepática, avalando que la infección por el VHC, probablemente por el mantenimiento de un estado inflamatorio crónico, puede ser causa o contribuir al desarrollo de patología extrahepática con impacto en la supervivencia de los pacientes infectados crónicamente por el VHC. Y esta observación trasciende al desarrollo de las manifestaciones extrahepáticas ya conocidas asociadas a la infección por VHC como la crioglobulinemia mixta.

Discutiremos en primer lugar las características de la población estudiada y las limitaciones y fortalezas de nuestro estudio.

Las principales limitaciones de los estudios de cohorte son: requerir tamaños muestrales o períodos de observación grandes, especialmente cuando los eventos no son muy frecuentes o tienen largo período de latencia, y hay alto riesgo de pérdida de seguimiento. En los estudios de cohorte el número, la procedencia, las diferencias en el seguimiento y las características de los pacientes incluidos puede sesgar los resultados y limitar la aplicación de la observación.

Nuestro estudio ha contado con una amplia muestra de pacientes, alrededor de 1600, y más de 8000 años/paciente observados

La diversidad geográfica de procedencia de los pacientes, supone una de las ventajas de nuestro estudio a la hora de universalizar los resultados. Gracias a la colaboración de los diferentes grupos de trabajo, se pudo reunir un número muy significativo de pacientes de toda la geografía española. Se trata de la mayor cohorte mundial con resultados comunicados de pacientes coinfectados por VIH y VHC en quienes se ha tratado la infección crónica por VHC, tanto por número de pacientes incluidos como por período de observación postratamiento.

Un indicador de calidad de nuestro estudio es el hecho de que más del 90% de los pacientes de la cohorte cumplieron el protocolo establecido de tratamiento (tratamiento completo o interrupción por efectos adversos o falta de eficacia) . También es destacable que el tiempo de observación (alto), número de visitas y pérdidas de seguimiento (bajo) no fue significativamente diferente entre los pacientes con RVS y aquellos con fracaso terapéutico.

Todo ello nos permite afirmar que hemos controlado suficientemente el riesgo de sesgos de la observación propios de los estudios de cohorte por número de paciente insuficiente, pérdidas de datos en seguimiento o diferencias en el seguimiento de los subgrupos.

En nuestra cohorte un 36% (39% tras retratamiento de un pequeño porcentaje de pacientes) alcanzaron la RVS. Teniendo en cuenta que casi 2/3 de los pacientes tenían una infección por VHC genotipo 1 o 4, el resultado es el esperado de acuerdo con los ensayos clínicos y estudios de cohortes de pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados con interferón y ribavirina [99,124]□.

Por tanto los resultados de nuestro estudio son extrapolables a otras cohortes tratadas de forma similar.

Nuestro estudio recogió una importante cantidad de variables basales demográficas, clínicas asociadas a la infección por VHC o a la hepatopatía y asociadas a la infección por el VIH. Entre ellas todos aquellos factores conocidos asociados a la RVS tras tratamiento con interferón y ribavirina. Ello nos permitió, como luego comentaremos, realizar los análisis pertinentes multivariantes de regresión logística para controlar las diferencias lógicas entre las dos cohortes y que pudieran influir en los resultados obtenidos en el análisis de cada una de las variables de desenlace estudiadas.

Respecto a las características basales de los pacientes, la mayoría fueron varones ex-UDVP. La vía de transmisión del VIH y del VHC fue homogénea entre los dos grupos. Este dato es consistente con datos de estudios previos y con la realidad de las consultas de VIH en España [39].

Es de destacar también el escaso porcentaje de pacientes coinfectados por VIH y VHC cuya vía de transmisión de la infección VIH atribuida es la sexual (11-12% entre homosexuales y heterosexuales). Estos datos están en concordancia con los datos publicados en trabajos tanto europeos como americanos [21,175–178]□

En nuestra cohorte, si bien el porcentaje de pacientes hemofílicos es bajo (4-5%), éste es mayor que en otros estudios presentados previamente en España, donde ronda el 1%. Este dato es debido a que se incluyen muchos pacientes del Hospital La Paz, hospital de referencia en España para el tratamiento de la Hemofilia.

Es interesante señalar el descenso progresivo del colectivo de hemofílicos en estas series, dada la implantación de las medidas de despistaje para todos los voluntarios donantes de sangre que en EEUU se implantaron a partir de 1985 (anticuerpos frente a VIH en 1985, anticuerpos frente a VHC en 1989, control de factores de crecimiento derivados de virus inactivados en 1987, control de inmunoglobulinas en 1997 y más recientemente detección de RNA de VHC y de VIH en 1999) [179]□.

La mayoría de los pacientes presentaba al inicio del tratamiento una situación inmunológica buena y un buen control virológico, lo cual se evidencia por una mediana de CD4 de 527 células por mililitro y una carga viral indetectable en casi el 70% de los pacientes. Por otro lado, tan sólo un 23% de los pacientes están incluidos dentro de la categoría C del CDC. No existen diferencias significativas en estos parámetros entre los dos grupos, por tanto, especialmente en la progresión de la infección por VIH, no podemos atribuir los resultados a la diferente situación basal de los pacientes con y sin RVS . De hecho la mayoría de los pacientes han sido tratados de acuerdo a las recomendaciones de expertos vigentes en cada momento para el tratamiento con

interferón pegilado y ribavirina de la Hepatitis C [180].

La distribución de genotipos de nuestra cohorte, es consistente con los datos previamente publicados, siendo el genotipo 1 el más prevalente con casi 50% de los pacientes, seguido por el 3 con 33% de los pacientes. Pese a esto, la proporción de pacientes con genotipo 1 en nuestro estudio es menor que la descrita en poblaciones de Europa y Estados Unidos [181,182]. Esto podría deberse a que en nuestra cohorte, el porcentaje de pacientes infectados por transfusión o sin factor de riesgo conocido (en los que la proporción de genotipo 1b es la dominante) es muy bajo. En cambio la mayoría de nuestros pacientes son UDVP, lo que se asocia a mayor prevalencia de infección por el genotipo 1a y el genotipo 3 [183].

Aproximadamente el 60% de los pacientes tenían en el momento de iniciar el tratamiento una carga viral de más de 500 000 copias, al igual que en otras series de pacientes coinfectados por VIH y VHC, reflejando la situación habitual de estos pacientes antes del tratamiento de la hepatitis C [184,185].

El grado de fibrosis era de leve a moderado (F0-F2) en el 44% de los pacientes, siendo el porcentaje de fibrosis avanzada (F3-F4) del 28% aproximadamente. De nuevo este parámetro refleja la situación habitual de los coinfectados por el VIH y VHC en España [123].

Los porcentajes de pacientes con genotipos 1 o 4, con carga viral más elevada y con grado de fibrosis más avanzada, fueron más altos en los pacientes sin RVS de manera estadísticamente significativa. El resultado es lógico ya que se trata de factores asociados a una menor probabilidad de respuesta al tratamiento con interferón y ribavirina. Los



resultados de nuestro estudio contemplan el ajuste a estos factores, además del ajuste a otros factores con distribución no totalmente homogénea en ambos grupos, como categoría de transmisión de VIH, carga viral de VIH basal indetectable. Otros factores que podrían influir en los resultados, aunque no presentaran una distribución diferente en los grupos, también fueron controlados como edad, sexo, o nadir de linfocitos CD4+ y tratamiento antiretroviral.

Por tanto, podemos concluir que nuestro estudio consistió en la observación de una amplia población muy representativa de la población coinfectada por VIH y VHC e incluyó datos sobre los principales factores de respuestas al tratamiento de la hepatitis C, y especialmente aquellos que pudieran asociarse no sólo a la probabilidad de RVS, sino también a diferencias en la progresión de la enfermedad hepática, de la infección por el VIH o de otras comorbilidades.

Por otro lado la calidad de los datos de nuestro estudio fue favorecida porque, a diferencia de otras cohortes, los datos registrados han sido monitorizados externamente y la pérdida de seguimiento fue muy baja.

Por último, los análisis realizados se ajustaron al diseño del estudio observacional de cohorte prospectivo e incluyó, aparte de la regresión logística, el análisis de riesgos competitivos, cuando era procedente, dando mayor precisión al resultado.

Los pacientes que no obtuvieron una RVS al tratamiento con Ribavirina e Interferón, presentaron en nuestro estudio un riesgo mayor de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, necesidad de transplante hepático y de muerte relacionada con

enfermedad hepática. Estos resultados han sido objetivo de otros estudios de nuestro grupo [42]. Se presentan aquí ya que definen nuestra cohorte y permite poner en contexto el resto de resultados objetivo del presente estudio. El impacto beneficioso del tratamiento de la infección por el VHC en términos de no progresión o regresión de la fibrosis hepática, disminución de la morbilidad de causa hepática y de la mortalidad global ha sido ampliamente documentado en la literatura [157,158,160,186,187].

Respecto a los objetivos principales de nuestro estudio relacionados con el impacto del tratamiento de la infección por el VHC en la evolución de la infección por el VIH, fue interesante el observar que la no consecución de una RVS se asocia con un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad por VIH. Los eventos definitorios de SIDA fueron casi tres veces más frecuentes en el grupo de no RVS, de forma estadísticamente significativa y los eventos categoría B dos veces más frecuentes en este grupo que en los pacientes con RVS. En ambos casos, la candidiasis esofágica u orofaríngea respectivamente, fue la infección oportunista con mayor impacto en las diferencias entre los grupos.

Por otro lado, la frecuencia de inmunodeficiencia severa, definida como una cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica inferior a 200 células por mililitro, tras la interrupción del tratamiento con Interferón y ribavirina, fue mayor en los pacientes no respondedores que en los respondedores. Esta diferencia aparece a partir del tercer mes de suspensión del tratamiento con Interferón y Ribavirina y se mantiene en el tiempo. Estos resultados no pueden explicarse por diferencias de supresión de la replicación del VIH en los dos grupos, ya que como se ve en la Figura 24, la proporción de pacientes con Carga Viral de VIH indetectable a lo largo del seguimiento es similar en los dos grupos.

La mayoría de la muertes no relacionadas con hepatopatía se debieron a tumores no definitorios de SIDA, eventos cardiovasculares y a infecciones bacterianas. El riesgo de muerte de causa no hepática y de muerte no hepática ni relacionada con SIDA fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que no respondieron satisfactoriamente al tratamiento del VHC en comparación con los que obtuvieron una RVS, incluso tras el ajuste por variables basales importantes que condicionan la mortalidad, tales como edad, sexo, categoría de transmisión del VIH, nadir de CD4+, tratamiento antirretroviral, Carga Viral de VIH indetectable y grado de fibrosis hepática antes del tratamiento.

En el grupo de no RVS, se registraron un total de 5 muertes de causa SIDA, mientras que en el grupo de RVS no se registró ninguna. Estas cinco muertes, se debieron a leucoencefalopatía multifocal progresiva en dos casos, criptococosis, Neumonías recurrentes y carcinoma de cérvix invasivo. Aunque la diferencia no alcanzó no significación estadística es posible que sea debido a la baja incidencia de muerte por SIDA en la era del tratamiento antirretroviral de alta efectividad y a que dicho tratamiento es igualmente efectivo desde el punto de vista del control de la replicación viral en pacientes coinfectados con erradicación de la infección por VHC y en aquellos con infección persistente.

La evidencia en la literatura acerca del efecto del Virus de la Hepatitis C en la progresión de la infección VIH es contradictoria.

Por un lado, si nos centramos en la evolución inmunológica analítica, podemos encontrar los siguientes datos.

Los datos de la cohorte suiza, publicados en el año 2000, de 3111 pacientes, de los

cuales 1157 (37,2%) eran coinfectados con VHC, mostraron un incremento medio de CD4 a los 6, 12, 24 y 36 meses tras inicio de TARGA inferior en los pacientes coinfectados [60]□. Esta diferencia se asoció también a un aumento significativo de la progresión a SIDA de los pacientes coinfectados [60]□. La probabilidad de aparición de una nueva condición definitoria de SIDA o de muerte estaba independientemente asociada con la positividad del VHC (HR 1,7; 95% IC 1,26-2,30) [60]□. Sin embargo, los datos de esta misma cohorte, a los cuatro años de seguimiento, no detectaron la infección por VHC como factor predictivo de una cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica a los 4 años de iniciado el TARGA de menos de 200 células por microlitro ni de menos de 500 células por microlitro, pese a que al inicio del estudio, la cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica en el grupo de coinfectados por VIH y VHC era menor que en el de mono infectados por VIH [188].□

En la Cohorte EuroSIDA, constituida por 5957 pacientes con 1960 (33%) coinfectados y 3997 (67%) mono infectados con el VIH, se evidenció que la respuesta virológica e inmunológica al TARGA, tras ajustar según infección por el VHC crónica o curada, no está influenciada por la presencia de RNA de VHC [189]□.

En un estudio estadounidense publicado en el 2002, los investigadores estudiaron una cohorte 1955 pacientes VIH sin criterios de SIDA en el momento de la inclusión en el estudio. En estos pacientes no se detectaron diferencias en la progresión a SIDA entre los infectados por el VHC y los no infectados, produciéndose durante el seguimiento 231 (26,4%) eventos definitorios de SIDA en los pacientes VHC positivos y 264 (24,4%) en los no coinfectados, con un HR de 1.03 (95% IC 0.86-1.23). Tampoco se observaron diferencias en el riesgo de muerte de ambos grupos, produciéndose 153 muertes (17,5%) en los coinfectados y 168 (15,5%) en los no coinfectados (HR 1,05; 95% IC 0,85-1,30).

Los investigadores concluyen por lo tanto que en esta cohorte, no se detecta evidencia que permita afirmar que la coinfección con el VHC aumenta el riesgo de muerte en pacientes con VIH o el riesgo de desarrollo de SIDA [190]□.

En cambio, los datos de la cohorte suiza de 3111 pacientes, de los cuales 1157 (37,2%) eran coinfectados con VHC evidencian que la probabilidad de aparición de una nueva condición definitoria de SIDA o de muerte está independientemente asociada con la positividad del VHC (HR 1,7; 95% IC 1,26-2,30) [60]□.

En nuestra cohorte, se objetiva que la infección por el VHC tiene un impacto negativo en la infección por VIH, al igual que en los pacientes de la cohorte suiza. Una diferencia importante es que en nuestro estudio hemos comparado pacientes con infección activa por VHC y pacientes sin infección activa (tras erradicación), mientras en otras cohorte se ha comparado pacientes con antiVHC+, no necesariamente con infección activa, y pacientes antiVHC-. Esta diferencia es importante ya que estudios muy recientes, han demostrado que la infección por VHC activa influye negativamente a la recuperación a largo plazo de CD4 de los pacientes coinfectados, incluso tras varios años de exposición al TARGA [191]□.

□

Cuando en 2009 describimos una tendencia a mayor mortalidad de causa no hepática ni por SIDA en pacientes tratados con Interferón y ribavirina sin RVS vs aquellos con RVS (1.29 vs 0.23 muertes/100 personas-año de seguimiento,  $p=0.075$ ) especulamos que con un mayor período de observación y de pacientes observados las diferencias podrían ser mayores [60]□. El protocolo de seguimiento nos permitía registrar todas las muertes y clasificar sus causas. En el presente análisis, el riesgo de muerte de causa no hepática y de muerte no hepática ni relacionada con SIDA fue significativamente mayor en el grupo

de pacientes que no respondieron satisfactoriamente al tratamiento del VHC en comparación con los que obtuvieron una RVS, incluso tras el ajuste por variables basales importantes que condicionan la mortalidad, tales como edad, sexo, categoría de transmisión del VIH, nadir de CD4+, tratamiento antirretroviral, Carga Viral de VIH indetectable y grado de fibrosis hepática antes del tratamiento. La mayoría de la muertes no relacionadas con hepatopatía se debieron a tumores no definitorios de SIDA, eventos cardiovasculares y a infecciones bacterianas.

Este hallazgo nos hizo plantear una nueva hipótesis, que el incremento de mortalidad por eventos clínicos no relacionados directamente con la hepatopatía o con la infección por el VIH sería un reflejo de una mayor tasa de eventos (mortales y no mortales) en la población que no erradicaba la infección por VHC tras tratamiento con interferón y ribavirina. Aunque este último análisis tiene la limitación de que ha sido realizado sobre datos recogidos retrospectivamente es bastante fiable dado que se realizó sobre las historias de los mismos pacientes y con la colaboración de los investigadores que llevan su seguimiento clínico. Como esperábamos hubo una mayor tasa de eventos no relacionados con la hepatopatía ni con el VIH en la población sin RVS, pero solo conseguimos mostrar un riesgo elevado en el desarrollo de insuficiencia renal, diabetes e infecciones.

El riesgo aumentado de muerte no relacionada con enfermedad hepática y de muerte de causa no SIDA ni hepática entre los pacientes no respondedores que se encontró en nuestro estudio puede ser explicado por diversos factores, que incluyen la activación inmune, una inmunidad defectuosa, inflamación sistémica crónica y la enfermedad hepática en sí misma.

En los pacientes VIH positivos, los que están coinfectados con el VHC presentan grados de activación inmune más elevados con respecto a los no infectados con el VHC [60] este mayor grado de activación inmune puede poner a estos individuos en riesgo no únicamente de complicaciones típicas de la infección por el VHC, sino que también podría favorecer la progresión de la enfermedad por VIH siendo esta progresión mediada por activación de linfocitos T CD8+. El tratamiento temprano de ambas infecciones podría resultar beneficioso [192]□.

Adicionalmente, en los pacientes cirróticos descompensados coinfectados con VIH y VHC, la translocación microbiana intestinal, medida por los niveles séricos de proteína de unión a polisacáridos, ha sido correlacionada con marcadores de activación inmune sistémica mayores en relación a los pacientes mono infectados con VIH [193]□. En estos pacientes se midieron niveles más elevados de CD14 soluble, del receptor de 55 Kd soluble del factor de necrosis tumoral alfa y de IL-6. En estos pacientes, los niveles de IL-6 predijeron de forma independiente la mortalidad de causa hepática. Se puede deducir por lo tanto que las concentraciones plasmáticas de IL-6 pueden representar un marcador pronóstico en los pacientes coinfectados con cirrosis descompensada.

En cuanto al aumento de riesgo cardiovascular producido por la infección VHC existen datos contradictorios. En un estudio hecho en Egipto, con 329 pacientes con infección por VHC crónica, 173 curados y 795 pacientes nunca infectados por VHC, todos mayores de 35 años, tras ajustar por los factores de riesgo tradicionales, como la obesidad y el aumento de lipoproteínas, la infección por VHC se asoció de forma independiente a un aumento del grosor de la íntima media carotídea, pudiendo por lo tanto existir un efecto directo de la infección VHC en el endotelio vascular [194]□.

En el mismo sentido, en un estudio retrospectivo realizado con 10 259 donantes de sangre con anticuerpo anti VHC positivo y 10 259 donantes con anticuerpo anti VHC negativo, pareados por año de donación, edad, sexo y código postal, se evidenció que tras un seguimiento medio de 7,7 años, la mortalidad en el grupo de pacientes con anticuerpos VHC positivos fue mayor que en los VHC negativos. Este exceso de mortalidad se relacionó por un lado con enfermedad hepática, relacionada con drogas o alcohol y suicidio o muerte de causa traumatológica. Se observó también un inesperado aumento estadísticamente significativo, en estos pacientes del riesgo de muerte cardiovascular [195]□.

Contrariamente a estos dos estudios, Weber et al. no encontraron ninguna asociación entre la coinfección de pacientes VIH positivos por el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C y el desarrollo de infarto agudo de miocardio en una cohorte prospectiva de más de 33 000 individuos, en la que se observaron 517 infartos agudos de miocardio [196]□□. Otros estudios han mostrados resultados similares [197,198]□

Es interesante señalar que, al igual que el TARGA produce una reducción del grado de inflamación y de hipercoagulabilidad que caracterizan a la infección crónica no tratada por VIH [199]□, la erradicación del VHC parece tener efectos similares.

En este sentido, se ha observado que la coinfección VIH/VHC aumenta de forma estadísticamente significativa, en relación a la población sana, los niveles séricos de las moléculas de adhesión solubles sICAM-1 y sVCAM-1. Este aumento es mayor en pacientes con infección por VHC genotipo 1, fibrosis avanzada ( $F \geq 3$ ) o una actividad de la enfermedad hepática moderada a severa ( $A \geq 2$ ). Al hacer un análisis multivariante en este estudio, se demuestra que existe una correlación positiva entre el



genotipo 1 y la fibrosis avanzada y el nivel de sICAM-1 ( $R = 0.549$ ;  $p < 0.001$ ) e igualmente con la molécula sVCAM-1 ( $R = 0.624$ ;  $p < 0.001$ ). Los pacientes no respondedores presentaron unos niveles de sICAM-1 y sVCAM-1 significativamente más elevados que los pacientes que presentaron una RVS tras terapia antiviral con interferón y ribavirina [200]□□.

El interés de esta observación radica en que estas moléculas de adhesión solubles, principalmente la sVCAM-1, están asociadas con la muerte cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria [201]□.

Sin embargo, la infección por VHC activa podría tener un efecto protector en el riesgo cardiovascular. Es conocido la asociación entre infección activa por VHC y niveles más bajos de LDL colesterol, cuyas cifras aumentan tras la erradicación de la infección por VHC [202,203]□

Este efecto podría compensar el aumento del riesgo cardiovascular esperable debido al estado inflamatorio crónico y justificar los hallazgos de nuestro estudio y de aquellos que no han logrado mostrar un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con infección activa por VHC.□

Finalmente, la enfermedad hepática también pudo haber contribuido a la mortalidad no relacionada con el hígado entre los pacientes no respondedores de nuestro estudio, particularmente en el caso de la neumonías bacterianas. Esto se debe a que la progresión de la enfermedad hepática a los tres años es mayor en los no respondedores [204]□ y la mortalidad por infecciones tales como la neumonía neumocócica es mayor en los pacientes con cirrosis debido a los defectos en la reacción neutrofílica pulmonar precoz y tardía [205]□.

Para comprobar la solidez de estos datos, se realizaron dos análisis de sensibilidad, cuyos resultados no cambiaron la observación principal de que el riesgo de progresión de la enfermedad por VIH y la mortalidad no relacionada con causa hepática son significativamente mayores en los no respondedores que en los respondedores.

Respecto a los resultados sobre las comorbilidades no asociadas directamente a hepatopatía ni a VIH en nuestra cohorte, nuestro estudio presenta una limitación importante, la ausencia de datos acerca de la vacunación antineumocócica de los pacientes y otras características basales tales como el tabaquismo activo y otros factores de riesgo cardiovascular clásicos. Por lo tanto no podemos descartar completamente la posibilidad de que posibles diferencias en estas variables hayan influido en el resultado final.

Aunque el diseño del estudio limita la determinación de causalidad, nuestros resultados sugieren que la erradicación del VHC en pacientes coinfectados con VIH/VHC se asocia, no solamente a una reducción de las complicaciones relacionadas con el hígado y de la mortalidad, si no que también se asocia a una reducción en la progresión del VIH y de la morbimortalidad no relacionada con la enfermedad hepática.

Hoy en día, estos hallazgos unido a la eficacia y seguridad de los nuevos antivirales de acción directa contra el VHC son un fuerte argumento para exigir un esfuerzo mayor en la erradicación del VHC en los pacientes coinfectados, quienes deberían de ser evaluados para tratamiento lo antes posible a lo largo de la evolución de la enfermedad.

**CONCLUSIONES.**

1. Nuestro estudio se basa en la observación de una amplia cohorte de pacientes tratados con interferón y ribavirina muy representativa de la población de coinfectados por VIH y VHC en España y en otros países de nuestro entorno.

2. La erradicación de la infección por VHC mediante el tratamiento con interferón y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH se asocia con una disminución de la mortalidad de cualquier causa.

3. La erradicación de la infección por VHC mediante el tratamiento con interferón y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH se asocia con un menor riesgo de progresión de la infección por el VIH y una mejor situación inmunológica. Sin embargo no tiene ningún impacto sobre el control de la replicación viral por el VIH mediante el tratamiento antirretroviral.

4. La erradicación de la infección por VHC mediante el tratamiento con interferón y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH se asocia con una disminución del riesgo de complicaciones clínicas no asociadas directamente con la hepatopatía o con la infección por el VIH. En este sentido hemos demostrado una disminución del riesgo de infecciones, diabetes y deterioro de la función renal.

5. Al igual que otras series y a diferencia de otras, no encontramos asociación entre la erradicación del VHC y un menor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares. El efecto dual de la infección por el VHC sobre el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares podría justificar esta falta de asociación.

6. En consonancia con las conclusiones previas, la erradicación de la infección por VHC mediante el tratamiento con interferón y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH se asocia con una disminución de la mortalidad de causa no hepática.

7. Los resultados de nuestro estudio, junto con los resultados del impacto de la erradicación de la infección por VHC sobre la morbimortalidad hepática, apoyan la conveniencia del tratamiento de la infección por VHC en todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC de forma precoz y prioritaria.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4:437–444.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359–362.
3. Choo QL, Richman KH, Han JH, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1991; 88:2451–2455.
4. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25:1527–38.
5. Okamoto H, Kurai K, Okada S, et al. Full-length sequence of a hepatitis C virus genome having poor homology to reported isolates: comparative study of four distinct genotypes. *Virology* 1992; 188:331–341.
6. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19:1321–4.
7. Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J. Infect. Dis.* 1995; 171:1607–1610.
8. Takada N, Takase S, Takada A, Date T. Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. *J. Hepatol.* 1993; 17:277–283.
9. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1993; 90:8234–8238.
10. McOmish F, Yap PL, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J. Clin. Microbiol.*

1994; 32:884–892.

11. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N. Engl. J. Med. 1998; 339:1485–92.
12. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995; 373:123–6.
13. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. Science 1998; 282:103–7.
14. Holland JJ, De La Torre JC, Steinhauer DA. RNA virus populations as quasispecies. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1992; 176:1–20.
15. Goutagny N, Fatmi A, De Ledinghen V, et al. Evidence of viral replication in circulating dendritic cells during hepatitis C virus infection. J. Infect. Dis. 2003; 187:1951–8.
16. Blackard JT, Kemmer N, Sherman KE. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. Hepatology 2006; 44:15–22.
17. Diago M. [Hepatitis C transmission]. Rev. Española Enfermedades Dig. Organo Of. La Soc. Española Patol. Dig. 2007; 99:309–314.
18. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR. Recomm. Rep. 2001; 50:1–52.
19. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. JAMA J. Am. Med. Assoc. 1990; 264:2231–2235.
20. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus



among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore--an analysis of 309 sex partnerships. *J. Infect. Dis.* 1995; 171:768–775.

21. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann. Intern. Med.* 1991; 115:764–8.
22. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex. Transm. Infect.* 2003; 79:160–2.
23. Sachithanandan S, Fielding JF. Low rate of HCV transmission from women infected with contaminated anti-D immunoglobulin to their family contacts. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 29:47–50.
24. De Carvalho-Mello IMVG, Filho JEM, Gomes-Gouvêa MS, et al. Molecular evidence of horizontal transmission of hepatitis C virus within couples. *J. Gen. Virol.* 2010; 91:691–696.
25. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS* 2009; 23:F1–7.
26. Van de Laar TJW, Matthews G V, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010; 24:1799–812.
27. De Waure C, Cefalo C, Chiaradia G, et al. Intrafamilial Transmission of Hepatitis C Virus in Italy: A Systematic Review. *J. Epidemiol. Community Health* 2009;
28. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, Gotta C, Bentivoglio G, Ragni N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2003; 82:229–234.

29. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330:744–750.
30. Tor J, Llibre JM, Carbonell M, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus and its relation with hepatitis B virus and HIV. *BMJ* 1990; 301:1130–3.
31. Hershow RC, Riester KA, Lew J, et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J. Infect. Dis.* 1997; 176:414–20.
32. Larsen C, Chaix M-L, Le Strat Y, et al. Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. *PLoS One* 2011; 6:e29322.
33. [http://www.who.int/gho/hiv/epidemic/hiv\\_001.jpg](http://www.who.int/gho/hiv/epidemic/hiv_001.jpg).
34. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
35. UNAIDS Global Report: UNAIDS report on the Global AIDS Epidemic 2012.
36. Rockstroh JK, Bhagani S. Managing HIV/hepatitis C co-infection in the era of direct acting antivirals. *BMC Med.* 2013; 11:234.
37. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1993; 6:602–610.
38. Rodríguez-Méndez ML, González-Quintela A, Aguilera A, Carballo E, Barrio E. Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50:2093–2097.
39. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, et al. [Prevalences of hepatitis virus

coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2005; 23:340–8.

40. Pérez Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48:1467–70.
41. Cifuentes C, Mira JA, Vargas J, et al. [Prevalence of hepatitis virus infection markers in HIV-infected patients in Southern Spain]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2012; 30:452–7.
42. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50:407–413.
43. González-García JJ, Navarro San Francisco C, Condes E, Díez Romero C, Quereda Rodríguez-Navarro C, Zamora Vargas FX. Evolución de la prevalencia de la coinfección por VHC, características de la hepatopatía y tratamiento específico en pacientes infectados por VIH en España. Estudio Gesida 57/07. In: IV Congreso Nacional GESIDA 2012. Comunicación PO-41. 2012.
44. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96:179–183.
45. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2004; 38:128–133.

46. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin. Infect. Dis. An Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2001; 33:562–569.
47. Martin P, Di Bisceglie AM, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hoofnagle JH. Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. Gastroenterology 1989; 97:1559–61.
48. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. Hepatology 1999; 30:1054–8.
49. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. Clin. Infect. Dis. 2003; 36:491–8.
50. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. Gut 2003; 52:1035–40.
51. Navarro San Francisco C, Condes E, Díez Romero C, Berenguer J, Quereda Rodríguez-Navarro C, Zamora Vargas FX. Características de los pacientes coinfectados por VIH y VHC en España. Descripción y comparación entre dos períodos: 2010 y 2002. Estudio Gesida 57/07. IV Congr. Nac. GESIDA 2012. Comunicación P-120
52. Iribarren JA, González-García J. [Hospital admissions and mortality in AIDS patients1. Iribarren JA, González-García J. [Hospital admissions and mortality in AIDS patients in the HAART era. Where are we heading?]. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2004; 22:129–32. Available at: <http://www. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2004; 22:129–32>.

53. Martín-Carbonero L, Soriano V, Valencia E, García-Samaniego J, López M, González-Lahoz J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2001; 17:1467–71.
54. Rosenthal E, Poirée M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17:1803–9.
55. Rockstroh JK, Theisen A, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U. Antiretroviral triple therapy decreases HIV viral load but does not alter hepatitis C virus (HCV) serum levels in HIV-HCV-co-infected haemophiliacs. *AIDS* 1998; 12:829–830.
56. Pérez-Olmeda M, García-Samaniego J, Soriano V. Hepatitis C viraemia in HIV-HCV co-infected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:212.
57. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34:283–287.
58. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362:1708–1713.
59. Guía Clínica sobre el Manejo de las Hepatitis Virales en pacientes Infectados por el VIH (Febrero 2015).
60. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800–1805.
61. Peters L, Mocroft A, Soriano V, et al. Hepatitis C virus coinfection does not influence

the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009; 50:457–463.

62. Mira J, Pineda J. Coinfección por VIH y VHC. Madrid: Wolters Kluwer, 2009.
63. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2000; 283:74–80.
64. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gascó P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008; 22:1–13.
65. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:43S–47S.
66. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995; 9:1131–6.
67. Boesecke C, Mauss S, Rockstroh JK. Management of HCV/HIV Coinfection. In: *Hepatology* 2012. 2012: 302–317.
68. Pérez-Olmeda M, Ríos P, Núñez M, García-Samaniego J, Romero M, Soriano V. Virological characteristics of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals with chronic hepatitis C: implications for treatment. *AIDS* 2002; 16:493–5.
69. Fialaire P, Payan C, Vitour D, et al. Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 1999; 180:574–5.
70. Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009; 23:89–93.
71. Christian L, Sarrazin C. Diagnostic tests in acute and chronic hepatitis C. In: *The 2012 short guide to Hepatitis C*. 2012: 28–33.

72. Trifan A, Stanciu C. Checkmate to liver biopsy in chronic hepatitis C? *World J. Gastroenterol.* 2012; 18:5514–20.
73. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53:726–36.
74. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357:1069–75.
75. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003; 17:721–5.
76. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2006; 44:686–93.
77. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49:1821–7.
78. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343–50.
79. Macías J, Recio E, Vispo E, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J. Hepatol.* 2008; 49:916–922.
80. Vergara S, Macias J, Rivero A, et al. The Use of Transient Elastometry for Assessing Liver Fibrosis in Patients with HIV and Hepatitis C Virus Coinfection. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45:969–974.

81. Pineda JA, Recio E, Camacho Á, et al. Liver Stiffness as a Predictor of Esophageal Varices Requiring Therapy in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients With Cirrhosis. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009; 51:445–449.
82. Perez-Latorre L, Sanchez-Conde M, Rincon D, et al. Prediction of Liver Complications in Patients With Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis With and Without HIV Coinfection: Comparison of Hepatic Venous Pressure Gradient and Transient Elastography. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 58:713–718.
83. Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, et al. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56:228–238.
84. Macías J, Marquez M, Merino D, Tellez F, Rivero A, Lopez-Cortes L. Short-term risk of decompensation among HIV/HCV-coinfected patients with significant fibrosis. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2014 March 3-6; Boston, USA. Abstract 646. 2014.
85. Macías J, Camacho A, Von Wichmann MA, et al. Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2013; 27:2541–2549.
86. Sánchez-Conde M, Montes Ramírez ML, Bellón Cano JM, et al. Impact of liver steatosis on the correlation between liver stiffness and fibrosis measured by transient elastography in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *J. Viral Hepat.* 2011; 18:e278–83.
87. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142:1293–1302.e4.
88. De Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for



obese patients. *Liver Int.* 2010; 30:1043–8.

89. Kemp W, Roberts S. Feasibility and performance of the FibroScan XL probe. *Hepatology* 2012; 55:1308–9; author reply 1309–10.
90. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55:199–208.
91. Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J. Viral Hepat.* 2007; 14:360–9.
92. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47:380–4.
93. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008; 48:1718–23.
94. Trifan A, Sfarti C, Cojocariu C, et al. Increased liver stiffness in extrahepatic cholestasis caused by choledocholithiasis. *Hepat. Mon.* 2011; 11:372–5.
95. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J. Hepatol.* 2010; 52:206–10.
96. Bonnard P, Sombié R, Lescure F-X, et al. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in Burkina Faso. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010; 82:454–458.
97. FDA Approves FibroScan® for Non-invasive Liver Diagnosis.
98. McGovern BH. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007; 45 Suppl 2:S47–56; discussion S66–7.
99. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus

ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:438–450.

100. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2004; 292:2839–2848.
101. Fishbein DA, Lo Y, Netski D, Thomas DL, Klein RS. Predictors of hepatitis C virus RNA levels in a prospective cohort study of drug users. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006; 41:471–6.
102. Sherman KE, Shire NJ, Rouster SD, et al. Viral kinetics in hepatitis C or hepatitis C/human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterology* 2005; 128:313–27.
103. Dore GJ, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, et al. Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2007; 21:1555–9.
104. Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. Response rates to pegylated interferon and ribavirin in HCV/HIV coinfection: a research synthesis. *J. Viral Hepat.* 2007; 14:239–48.
105. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43:954–60.
106. Payan C, Pivert A, Morand P, et al. Rapid and early virological response to chronic hepatitis C treatment with IFN alpha2b or PEG-IFN alpha2b plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *Gut* 2007; 56:1111–6.
107. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461:399–401.

108. Chen Y, Xu H-X, Wang L-J, Liu X-X, Mahato RI, Zhao Y-R. Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36:91–103.
109. Rallón NI, Naggie S, Benito JM, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2010; 24:F23–9.
110. Deuffic-Burban S, Castel H, Wiegand J, et al. Immediate vs. delayed treatment in patients with acute hepatitis C based on IL28B polymorphism: a model-based analysis. *J. Hepatol.* 2012; 57:260–6.
111. Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128:636–41.
112. Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12:7075–80.
113. Mehta SH, Moore RD, Thomas DL, Chaisson RE, Sulkowski MS. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2003; 33:577–84.
114. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38:50–6.
115. Howard AA, Lo Y, Floris-Moore M, Klein RS, Fleischer N, Schoenbaum EE. Hepatitis C virus infection is associated with insulin resistance among older adults with or at risk of HIV infection. *AIDS* 2007; 21:633–41.
116. Nasta P, Gatti F, Puoti M, et al. Insulin resistance impairs rapid virologic response in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients on peginterferon-alfa-2a. *AIDS* 2008; 22:857–61.

117. Bongiovanni M, Ranieri R, Casana M, et al. Insulin resistance affects early virologic response in HIV-infected subjects treated for hepatitis C infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2008; 47:258–9.
118. Merchante N, de los Santos-Gil I, Merino D, et al. Insulin resistance is not a relevant predictor of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *J. Hepatol.* 2009; 50:684–92.
119. Gholam PM. Peginterferon plus ribavirin for hepatitis C in HIV-infected patients. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:2340–2; author reply 2340–2.
120. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:451–459.
121. Mira JA, García-Rey S, Rivero A, et al. Response to pegylated interferon plus ribavirin among HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55:1719–26.
122. Rozenberg L, Haagmans BL, Neumann AU, et al. Therapeutic response to peg-IFN- $\alpha$ -2b and ribavirin in HIV/HCV co-infected African-American and Caucasian patients as a function of HCV viral kinetics and interferon pharmacodynamics. *AIDS* 2009; 23:2439–50.
123. Aldamiz T, Berenguer J, Zamora F, von Wichmann M, Crespo M, Téllez M. Effect of Detectable HIV-RNA at Baseline on the Response to Treatment With PegIFN and RBV in Patients Coinfected With HIV and HCV. *CROI 2013. Atalanta. Abstr.* 683 2013;
124. Arends JE, Boucher CAB, Hoepelman AIM. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection: where do we stand? *Neth. J. Med.* 2005; 63:156–63.

125. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958–65.
126. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347:975–82.
127. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2014; 60:392–420.
128. Dieterich D, Soriano V, Sherman K et al. Telaprevir in combination with peginterferon a-2a plus ribavirin for HIV/HCV coinfectd patients: SVR12 interim analysis. In: 19th CROI. 2012: Abstract 56.
129. Montes M, Nelson M, Girard PM, et al. Telaprevir combination therapy in HCV/HIV co-infected patients (INSIGHT study): sustained virologic response at 12 weeks final analysis. *J. Int. AIDS Soc.* 2014; 17:19626.
130. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13:597–605.
131. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfectd with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59:1579–87.
132. Dieterich D, Asselah T, Guyader D, et al. SILEN-C3, a Phase 2 Randomized Trial with Faldaprevir plus Pegylated Interferon -2a and Ribavirin in Treatment-Naive Hepatitis C Virus Genotype 1-Infected Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58:3429–3436.
133. Schaerer V, Haubitz S, Kovari H, et al. Protease inhibitors to treat hepatitis C in the

- Swiss HIV Cohort Study: high efficacy but low treatment uptake. *HIV Med.* 2015;
134. Neukam K, Munteanu DI, Rivero-Juárez A, et al. Boceprevir or Telaprevir Based Triple Therapy against Chronic Hepatitis C in HIV Coinfection: Real-Life Safety and Efficacy. *PLoS One* 2015; 10:e0125080.
135. Shiffman ML. Treatment of hepatitis C in 2011: what can we expect? *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010; 12:70–5.
136. Aghemo A, Degasperi E, Colombo M. Directly acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: unresolved topics from registration trials. *Dig. Liver Dis.* 2013; 45:1–7.
137. Lange C, Sarrazin C. Hepatitis C: New Drugs. In: *The 2013 short guide to Hepatitis C.* 2013: 76.
138. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 2015; 63:199–236.
139. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:1207–17.
140. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:1195–206.
141. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365:1014–24.
142. Jacobson IM, Pawlotsky J-M, Afdhal NH, et al. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. *J. Viral Hepat.* 2012; 19 Suppl 2:1–26.
143. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2001;

34:748–55.

144. Almasio PL, Venezia G, Craxi A. The impact of antiviral therapy on the course of chronic HCV infection. A systematic review. *Panminerva Med.* 2003; 45:175–82.
145. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 312:353–61.
146. Molina J-M, Orkin C, Iser DM, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015; 385:1098–1106.
147. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373:705–13.
148. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic Response Following Combined Ledipasvir and Sofosbuvir Administration in Patients With HCV Genotype 1 and HIV Co-infection. *JAMA* 2015; 313:1232.
149. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373:714–25.
150. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384:1756–65.
151. Gilmore J, Lynn H, Breen D. Effectiveness of Sofosbuvir/Simeprevir for HIV/HCV Patients in Clinical Practice. In: CROI 2015 Feb 23-26, Seattle, WA. Abstract 645.
152. Marks K. Sofosbuvir, Simeprevir, +/- Ribavirin in HCV Protease Inhibitor-Experienced Patients. In: 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 23-26, 2015; abstract 644.

153. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA* 313:1223–31.
154. Rockstroh J, Nelson M, Katlama C. C-EDGE coinfection: phase 3 study of grazoprevir/elbasvir in patients with HCV/HIV. In: *EASL 2015 Vienna*. Abstract 887.
155. Rockstroh J. Summary from CROI 2015 for Hepatitis C HIV/HCV coinfecting patients are no longer a difficult to treat special patient population. What can we learn from new clinical phase III studies and feedback from real-life cohorts receiving modern DAA-based therapy? In: *CROI 2015 Feb 23-26, Seattle*.
156. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, et al. A Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Long-term After Sustained Virologic Response in Patients With Hepatitis C-Associated Liver Cirrhosis. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57:230–236.
157. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308:2584–93.
158. Coverdale SA, Khan MH, Byth K, et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99:636–644.
159. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9:509–516.e1.
160. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147:677–684.
161. Barone M, Viggiani MT, Amoruso A, et al. Endothelial dysfunction correlates with liver



fibrosis in chronic HCV infection. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015; 2015:682174.

162. Mazzaro C, Monti G, Saccardo F, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for HCV-positive mixed cryoglobulinemia: a multicentre open-label study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 29:933–41.
163. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, et al. Peg-IFN $\alpha$ /ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73:831–7.
164. Rossotti R, Travi G, Pazzi A, Baiguera C, Morra E, Puoti M. Rapid clearance of HCV-related splenic marginal zone lymphoma under an interferon-free, NS3/NS4A inhibitor-based treatment. A case report. *J. Hepatol.* 2015; 62:234–7.
165. Arcaini L, Merli M, Volpetti S, Rattotti S, Gotti M, Zaja F. Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012:638185.
166. Guzmán-Fulgencio M, Berenguer J, de Castro IF, et al. Sustained virological response to interferon- $\alpha$  plus ribavirin decreases inflammation and endothelial dysfunction markers in HIV/HCV co-infected patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66:645–9.
167. García-Álvarez M, Berenguer J, Micheloud D, et al. Sustained Virologic Response Decreases Serum Markers of Angiogenesis, Inflammation, and Fibrosis in HIV/HCV-Coinfected Patients on Hepatitis C Virus Therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2011; 25:110206193127043.
168. Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int.* 2012; 32:1194–9.
169. Nicolini LA, Menzaghi B, Ricci E, et al. Effectiveness of first-generation HCV protease inhibitors: does HIV coinfection still play a role? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;

170. Coppola N, Martini S, Pisaturo M, Sagnelli C, Filippini P, Sagnelli E. Treatment of chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection. *World J. Virol.* 2015; 4:1–12.
171. Sutton AJ, Gay NJ, Edmunds WJ, Hope VD, Gill ON, Hickman M. Modelling the force of infection for hepatitis B and hepatitis C in injecting drug users in England and Wales. *BMC Infect. Dis.* 2006; 6:93.
172. Center for Disease Control and Prevention (U.S.). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR. Recomm. Reports.* 1992; 41:1–19.
173. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20:15–20.
174. Wai C, Greenson J, Fontana R. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518–26.
175. Osmond DH, Padian NS, Sheppard HW, Glass S, Shiboski SC, Reingold A. Risk factors for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. *JAMA* 1993; 269:361–5.
176. Soto B, Rodrigo L, Garcia-Bengoechea M, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus and the possible role of coexistent human immunodeficiency virus infection in the index case. A multicentre study of 423 pairings. *J. Intern. Med.* 1994; 236:515–9.
177. Garg S, Taylor LE, Grasso C, Mayer KH. Prevalent and incident hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men engaged in primary care in a Boston community health center. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56:1480–7.

178. Raymond HF, Hughes A, O'Keefe K, Stall RD, McFarland W. Hepatitis C prevalence among HIV-positive MSM in San Francisco: 2004 and 2008. *Sex. Transm. Dis.* 2011; 38:219–20.
179. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:1685–90.
180. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004; 18:1–12.
181. Lau JY, Davis GL, Prescott LE, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124:868–76.
182. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994; 19:13–8.
183. Krekulova L, Rehak V, Madrigal N, Johnson M, Killoran P, Riley LW. Genotypic and epidemiologic characteristics of hepatitis C virus infections among recent injection drug user and nonuser populations. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33:1435–8.
184. Lo Re V, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160:369–79.
185. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS* 2015; 29:1821–30.
186. Cammà C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data.

Hepatology 2004; 39:333–42.

187. Lissen E, Clumeck N, Sola R, et al. Histological response to pegIFNalpha-2a (40KD) plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2006; 20:2175–81.
188. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163:2187–95.
189. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 2005; 192:992–1002.
190. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288:199–206.
191. Potter M, Oduyeungbo A, Yang H, Saeed S, Klein M. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy. *AIDS* 2010; 24:1857–65.
192. Kovacs A, Karim R, Mack WJ, et al. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with hepatitis C virus. *J. Infect. Dis.* 2010; 201:823–34.
193. De Oca Arjona MM, Marquez M, Soto MJ, et al. Bacterial translocation in HIV-infected patients with HCV cirrhosis: implication in hemodynamic alterations and mortality. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011; 56:420–7.
194. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, et al. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut* 2010; 59:1135–40.
195. Guiltinan AM, Kaidarova Z, Custer B, et al. Increased all-cause, liver, and cardiac mortality among hepatitis C virus-seropositive blood donors. *Am. J. Epidemiol.* 2008;

167:743–50.

196. Weber R, Sabin C, Reiss P, et al. HBV or HCV coinfections and risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals: the D:A:D Cohort Study. *Antivir. Ther.* 2010; 15:1077–86.
197. Momiyama Y, Ohmori R, Kato R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. Lack of any association between persistent hepatitis B or C virus infection and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 181:211–3.
198. Arcari CM, Nelson KE, Netski DM, Nieto FJ, Gaydos CA. No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43:e53–6.
199. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu. Rev. Med.* 2011; 62:141–55.
200. De Castro IF, Micheloud D, Berenguer J, et al. Hepatitis C virus infection is associated with endothelial dysfunction in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2010; 24:2059–67.
201. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:1336–42.
202. Corey KE, Kane E, Munroe C, Barlow LL, Zheng H, Chung RT. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: implications for long-term follow-up. *Hepatology* 2009; 50:1030–7.
203. Pothineni N V, Rochlani Y, Vallurupalli S, et al. Comparison of Angiographic Burden of Coronary Artery Disease in Patients With Versus Without Hepatitis C Infection. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116:1041–4.
204. Macías J, Berenguer J, Japón MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated

liver biopsies in patients coinfectd with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50:1056–63.

205. Propst-Graham KL, Preheim LC, Vander Top EA, Snitily MU, Gentry-Nielsen MJ. Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Microbiol.* 2007; 7:94.